VOL. 110 IULIE - SEPTEMBRIE 2006 ISSN: 0048-7848 Nr. 3

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

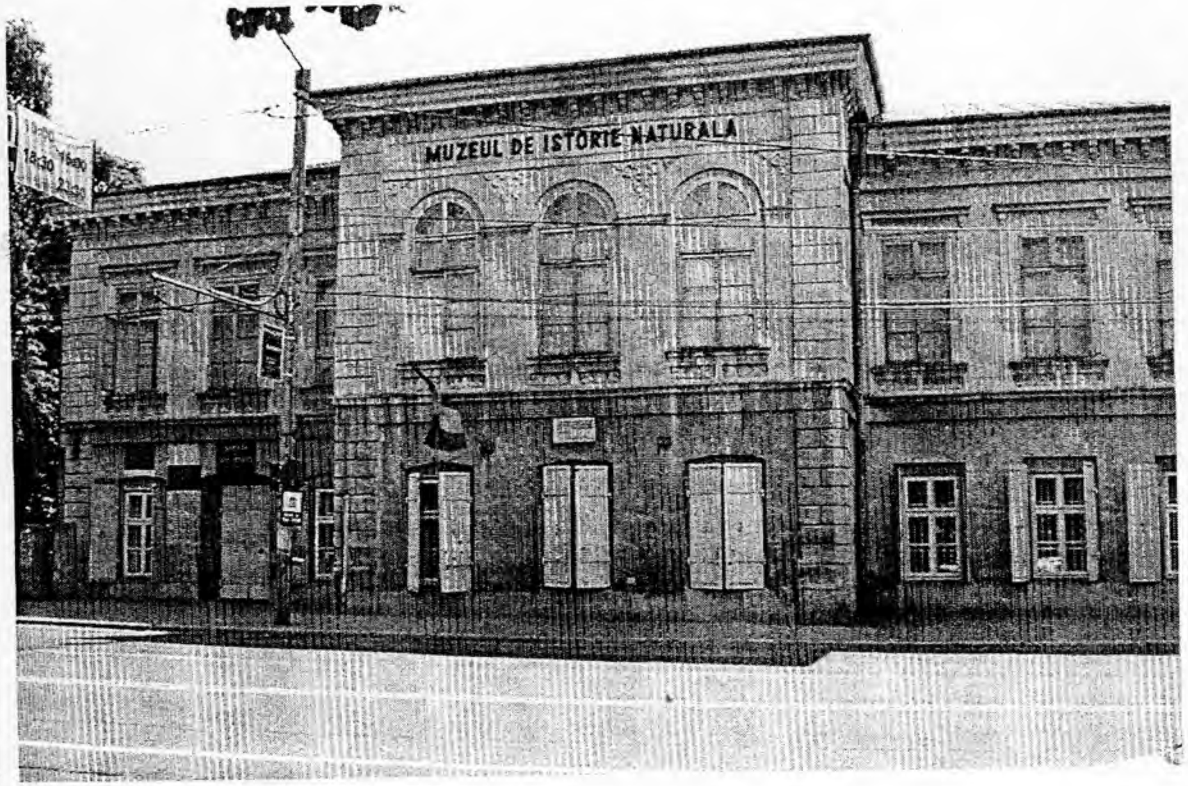
A SOCIETĂȚII DE MEDICI ȘI NATURALIȘTI DIN IAȘI

SIGILLUM SOCIETATIS MEDICINALIS ET NATURÆ CURIOSORUM IN PRINCIPATU MOLDAVIÆ
SEMPER ALTIUS

Revista este inclusă în INDEX MEDICUS și în MEDLINE

Dorim să stabilim schimburi cu alte publicaţii.
On désire établir l'échange avec d'autres publications.
We wish to establish exchange with other publications.
Wir wünschen mit anderen Herausgaben den Austausch einzurichten.
Desideriamo stabilire scambio con alte publicazioni.
Déseamos establecer intercambio con otras publicaciones.

Revista Medico-Chirurgicală a fost fondată în anul 1887, primul număr apărând în luna ianuarie.
Revista Medico-Chirurgicală was establish in 1887, the first issue come out in January.



Sediul Societății de Medici și Naturaliști Iași

COMITETUL
SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI IAŞI

PREŞEDINTE
CAROL STANCIU

VICEPREŞEDINŢI
VASILE BURLUI, DAN PLETEA, VALERIU RUSU,
EUGEN TÂRCOVEANU, FLORIN TOPOLICEANU, EUSEBIE ZBRANCA

SECRETAR
ION POEATĂ

TREZORIER
AUREL IVAN

CENZORI
LIVIU DRUGUŞ, CONSTANTIN FĂTU, DAN MÂRŢU

PREŞEDINŢI DE ONOARE
IOAN HAULICĂ, GHEORGHE SCRIPCARU, ALLA VÂŢĂ

PREŞEDINŢII SECŢIILOR ŞI CERCURILOR

C. Aldescu
I. Apostol
V. Armaşu
V. Astărăstoae
Doina Azoicăi
Tania Bernstein
E. Bild
O. Brumaru
V. Burlui
Elena Butnaru
Rodica Chiriac
V. Chiriţă
D. Chiseliţă
Gh. Costăchescu
Carmen Elena Cotrutz
C. Cotrutz
D. Costin
V. Diaconescu
Şt. Dimitriu
C. Dinu
C. Dragomir
C. Fătu
Viorica Gavăt
V. Gorduza
Mariana Graur
M. Grigoraş
J. Hurjui
N. Ianovici
Gr. Mihalache
T. Mihăescu
Maria Sultana Mihailovici
D. Mârţu
O.C. Mungiu
M. Nechifor
G.I. Pandele
L. Pendefunda
Gh. Petrescu
Zenaida Petrescu
Monica Plăhteanu
Georgeta Siniţchi
C. Stanciu
Felicia Ştefanache
M. Zamfir
E. Zbranca

COLEGIUL DE REDACŢIE

Redactor şef
Valeriu RUSU

Redactori şefi adjuncţi
Doina AZOICĂI, Adrian COVIC, Gabriel UNGUREANU

Secretar de redacţie
Lucian Laurenţiu INDREI

Redactori
Secţiunea MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE
Mihaela MUNTEANU, Corina DIMA-COZMA, Simona MANEA,
Alina CANTEMIR, Camelia COJOCARIU, Ioana URSACHE
Secţiunea CHIRURGIE
Emil ANTON, Radu DĂNILĂ, Radu MOLDOVANU
Secţiunea ŞTIINŢE FUNDAMENTALE
Cipriana ŞTEFĂNESCU, Carmen Lăcrămioara ZAMFIR
Secţiunea MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR
Carmen PÂNZARU, Florin Dumitru PETRARIU
Secţiunea MEDICINĂ DENTARĂ
Irina-Draga CĂRUNTU, Gianina IOVAN
Secţiunea FARMACIE
Anca MIRON, Cristina Gabriela TUCHILUŞ
Secţiunea BIOINGINERIE
Alexandru Dan CIOCHINĂ, Gheorghe IACOB

Revista Medico-Chirurgicală (The Medical-Surgical Journal) is available in microform from University Microfilms International and is curently included in the major abstracting and indexing services.

*

Address for all authors:
REVISTA MEDICO-CHIRURGICALA
Society of Physicians and Naturalists
16, Independenţei Blvd.
P.O. Box 25
700098 Iaşi, 1, ROMANIA

Review copy books should be send only to the address above.

For reprint information in the United States contact:
International Reprint Corporation
986 Admiral Callaghan Lane 268
P.O. Box 12004 Vallejo, CA 94500
U.S.A.

Vol. 110/2006, Nr. 3

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

A „SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI” DIN IAŞI

REDACŢIA ŞI ADMINISTRAŢIA: IAŞI, BULEVARDUL INDEPENDENŢEI 16, 700098
Cont Banca Comercială Română filiala Iaşi RO53RNCB3200000013590001
Telefon 0232-216772; e-mail: rev_med_chir@yahoo.com

SUMAR

EDITORIAL

V. Rusu: Două premii Nobel pentru medicină în 2006 497

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

ACTUALITĂŢI

F. Mitu, Magda Mitu: Rolul testării de efort în evaluarea performanţei ventriculare stângi în cardiopatia ischemică 499
C. Grigoraş, Tr. Mihăescu: Astmul nocturn 505
Viorela Enăchescu, Mihaela Popescu, M. Bistriceanu: Conventional and Doppler Ultrasound in Thyroid Disease Diagnosis 511
A. Streinu-Cercel, Daniela Adriana Ion, Laura Ioana Chivu, R.D. Chivu: Sindromul lipodistrofic la pacienţii infectaţi HIV - elemente clinice şi de diagnostic 521

ARTICOLE ORIGINALE

V. Chiriţă, Roxana Chiriţă, C. Ştefănescu, Gabriela Chele, M. Ilinca: Computer Use and Addiction in Romanian Children and Teenagers - An Observational Study 526
Anca Trifan, Camelia Cojocariu, C. Sfarti, E. Goldiş, Andrara Seicean, Doina Azoicăi, L.V. Boiculesei, C. Stanciu: Tendinţe epidemiologice ale cancerului colorectal în România 533
P. Gusbeth-Tatomir, Ş. Ardeleanu, Maria Covic, Irina Draga Căruntu, Carmen Volovăţ, A. Covic: Epidemiologia bolii renale în România. Trecere în revistă a bazei de date regionale de biopsii renale din zona Moldovei (1995-2004) 540
D. Negru, V. Fotea, M. Grigoraş, Liliana Moissi, C. Daniil: IRM în diagnosticul leziunilor focale hepatice 548
Aurica Rugină, Ingrid Miron, D. Moraru, I. Tansanu, Doina Georgescu, Doina Mihăilă: Supravieţuirea globală în limfoame maligne la copil apreciată prin metoda Kaplan Maier 555
Adina Olan, L. Segall, L. Stoica, P. Gusbeth-Tatomir, Carmen Cristea, Sânziana Patrulea, Nicoleta Mardare, M. Balasanian, A. Covic: Prima operaţie de by-pass coronarian la un pacient dializat cronic în Iaşi 559

CAZURI CLINICE

Aurora Ambăruş, V. Ambăruş, Cătălina Moldovanu, A. Cosovanu: Endocardită cu *Erysipelothrix rhusiopathiae* 564

CHIRURGIE

ACTUALITĂŢI

R. Vlădăreanu, M. Onofriescu, Doina Mihăilescu, Mona Zvâncă: Magnetic Resonance Imaging in Obstetrics 567
G. Asimakopoulos: Ureteral Endometriosis: Diagnosis and Management 575
D. Gorduza, R. Prejbeanu: Osteotomia versus proteză unicompartimentală de genunchi în tratamentul gonartrozei unicompartimentale 582

ARTICOLE ORIGINALE

V. Scripcariu, Elena Dajbog, L. Lefter, M. Danciu, D. Ferariu, Adriana Pricop, M. Grigoraş, D. Negru, C. Volovăţ, L. Miron, V. Drug, C. Dragomir: Features in Pathological Assessment in Rectal Cancer 590

Cristina Dăscălescu, C. Bulat, L.P. Lefter, M. Stoian: Tratamentul chirurgical al stenozelor esofagiene secundare bolii de reflux gastro-esofagian 598

C. Melinte, Cr. Dragomir: Ulcerul gastro-duodenal de stres perforat. Consideraţii asupra a patru cazuri 604

C. Bulat, L. Bîşca, M. Stoian: Tumori benigne ale ampulei lui Vater - rezecţie locală sau radicală? 609

Corina Butnaru, Luminiţa Rădulescu, A.I. Curcă, D. Mârţu: Experienţa Clinicii ORL - Spitalul Clinic de Recuperare Iaşi în diagnosticarea surdităţii la copilul de 1-5 ani. Studiu pe anul 2005 613

R. Prejbeanu, H. Vermeşan, O. Creţu, D. Vermeşan: Rolul secţiunii retinaculului rotulian lateral şi augmentării retinaculului rotulian median în rezolvarea mal-alinierilor femuropatelare 618

Simina Vegheş, Ivona Lupaşcu: Contribuţia laparoscopiei în optimizarea conduitei la pacientele cu infertilitate tubară 624

V.I. Tica, L. Şerbănescu, Irina Tica: Dezlipirea prematură de placentă normal inserată. Corelaţii etiologice, clinice şi prognostice 633

CAZURI CLINICE

L. Stoica, T. Georgescu, E. Bitere, Sînziana Patrulea, Gabriela Omete: Septal Myomectomy and Coronary Artery Bypass in One Case of Hyperthrophic Obstructive Cardiomyopathy 639

A. Grigorovici, C. Velicescu, L. Radu, M. Costache, L.P. Lefter, Cr. Dragomir: Pseudotumora cecală de cauză rară 643

Camelia Bar, D. Negru, Corina Ursulescu, Felicia Crumpei, Şt. Georgescu: Metastază pancreatică unică de la un carcinom renal cu celule clare. Prezentare de caz 646

ŞTIINŢE FUNDAMENTALE

ACTUALITĂŢI

V. Rusu, Irena Răileanu: PET-CT: un progres major în fuzionarea imaginilor metabolice şi anatomice 650

Daniela Adriana Ion, Laura Ioana Chivu, R.D. Chivu: Ipoteze privind patogenia sindromului lipodistrofic la pacienţii infectaţi cu HIV 657

ARTICOLE ORIGINALE

Doina Butcovan, Gr. Tinică, L. Stoica, A. Ciucu, M. Enache, E. Bitere, G.I.M. Georgescu: Studiu morfologic al mixoamelor cardiace 662

M. Onciu, Liliana-Ana Ţuţă, R. Baz, T. Leonte: Particularităţi ale vascularizaţiei nodulului sino-atrial 667

Aurica Ciobanu, B. Gurzu, Mihaela Beatrice Gurzu, B.C. Petrescu, Irina Luciana Dumitriu, Gh. Petrescu: Interactions Between Angiotensin II and Phenyleprine on Isolated Rat Renal Arteries and Veins 674

S. Andrei, Simona Stolnicu, Doiniţa Rădulescu, Simona Mocan, L. Puşcaşiu: Importanţa evaluării implantelor peritoneale în diagnosticul şi managementul tumorilor ovariene seroase borderline 679

Irina Grădinaru, Cristina Mihaela Ghiciuc, M. Nechifor, G. Dumitriu, A. Doloca: Studiul influenţei atenololului asupra unor parametri farmacocinetici ai lidocainei la şobolan 687

MEDICINĂ DENTARĂ

ARTICOLE ORIGINALE

S. Andrian, Gianina Iovan, Carmen Oancea, P. Teodorovici, M. Hasna: Studiul privind evaluarea probabilităţii de fractură coronară la restaurările din amalgam pe dinţii laterali 692

Iulia Săveanu, I. Dănilă: Studiu paraclinic de urmărire a eficienţei hibridizării smalţului prin utilizarea sursei de fotoactivare cu plasmă şi cu halogen 698

Anca Viţalariu, R. Comăneci, Monica Tatarciuc: Analiza stresului indus de pivoturile nemetalice în suportul dento-parodontal prin metoda elementului finit 705

MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR

ARTICOLE ORIGINALE

Cornelia Rada, Adriana Albu, Adina Baciu, Viorica Gavăt, F.D. Petrariu: Impactul medico-social al nivelului PIB asupra speranţei de viaţă şi a mortalităţii infantile în România 711

Cristina Petrescu, Melisa Anţilă, Oana Suciu, Delia Cheptănariu, T.R. Olariu: Infecţiile nosocomiale - studiu asupra nivelului de implementare a măsurilor profilactice în cabinetul stomatologic 718

Antonia Poiată, Cristina Tuchiluş, Aurora Ambăruş, Andra Teodor, Irina Teodorescu, V. Luca, D. Buiuc: Antimicrobial Susceptibility of *Staphylococcus aures* Isolated from Colonized Hospital Personnel 723

CAZURI CLINICE

Carmen Pânzaru, Maria Dan, Cristina Burcoveanu, Ana Mereuţă, D. Buiuc: Disseminated Infection Due to *Candida guilliermondii* in a Patient with AML(M4). Case Study 727

FARMACIE

ARTICOLE ORIGINALE

Cornelia Mircea, Luiniţa Agoroaei, Florina Crivoi, MIhaela Pascu, Claudia Butnaru, C. Tănase, V. Chinan, Ana Jercan-Cojocariu, Elena Butnaru: Conţinutul în plumb, nichel şi mangan al ciupercilor comestibile 731

Claudia Butnaru, Luminiţa Agoroaei, Cornelia Mircea, C. Tănase, V. Chinan, C. Bârsan, Elena Butnaru: Cantitatea de sulfiţi în ciupercile recoltate din judeţele Iaşi şi Suceava 737

VIAŢA S.M.N.

Manifestări ştiinţifice iulie - decembrie 2005 743

IN MEMORIAM

Prof. Dr. Ion Petrovanu, ... 748

Noutăţi: 510, 520, 532, 539, 547, 554, 563, 581, 589, 597, 608, 612, 623, 632, 638, 645, 661, 673, 678, 686, 704, 726, 736

CONTENTS

EDITORIAL

V. Rusu: Two Nobel Prizes for Medicine in 2006 497

INTERNAL MEDICINE - PEDIATRICS

UPDATES

F. Mitu, Magda Mitu: Role of the Exercise Test in the Assessment of the Left Ventricular Performance in Ischemic Heart Dusease 499
C. Grigoraş, Tr. Mihăescu: Nocturnal Asthma 505
Viorela Enăchescu, Mihaela Popescu, M. Bistriceanu: Conventional and Doppler Ultrasound in Thyroid Disease Diagnosis 511
A. Streinu-Cercel, Daniela Adriana Ion, Laura Ioana Chivu, R.D. Chivu: Lipodistrophy Syndrome in HIV-infected Patients. Clinical and Diagnostic Features 521

ORIGINAL PAPERS

V. Chiriţă, Roxana Chiriţă, C. Ştefănescu, Gabriela Chele, M. Ilinca: Computer Use and Addiction in Romanian Children and Teenagers An Observational Study 526
Anca Trifan, Camelia Cojocariu, C. Sfarti, E. Goldiş, Andrara Seicean, Doina Azoicăi, L.V. Boiculesei, C. Stanciu: Colorectal Cancer in Romania. Epidemiological Trends 533
P. Gusbeth-Tatomir, Ş. Ardeleanu, Maria Covic, Irina Draga Căruntu, Carmen Volovăţ, A. Covic: Epidemiology of Biopsy-proven Renal Disease in Romania. Data from a Regional Registry in North-eastern Romania (1995-2004) 540
D. Negru, V. Fotea, M. Grigoraş, Liliana Moissi, C. Daniil: MRI in Differential Diagnosis of Liver Focal Lesions 548
Aurica Rugină, Ingrid Miron, D. Moraru, I. Tansanu, Doina Georgescu, Doina Mihăilă: The Global Survival Rate Calculated by Kaplan Maier Method in Children with Malignant Lymphoma 555
Adina Olan, L. Segall, L. Stoica, P. Gusbeth-Tatomir, Carmen Cristea, Sânziana Patrulea, Nicoleta Mardare, M. Balasanian, A. Covic: The First Case of Coronary Artery By-pass Grafting Surgery (CABG) in a Patient on Maitanance Dialysis in Iaşi 559

CASE REPORTS

Aurora Ambăruş, V. Ambăruş, Cătălina Moldovanu, A. Cosovanu: *Erysipelothrix rhusiopathiae* Endocarditis 564

SURGERY

UPDATES

R. Vlădăreanu, M. Onofriescu, Doina Mihăilescu, Mona Zvâncă: Magnetic Resonance Imaging in Obstetrics 567
G. Asimakopoulos: Ureteral Endometriosis: Diagnosis and Management 575
D. Gorduza, R. Prejbeanu: Knee Osteotomy versus Unicompartimental Knee Replacement in the Treatment of the Unicompartimental Knee Arthritis 582

ORIGINAL PAPERS

V. Scripcariu, Elena Dajbog, L. Lefter, M. Danciu, D. Ferariu, Adriana Pricop, M. Grigoraş, D. Negru, C. Volovăţ, L. Miron, V. Drug, C. Dragomir: Features in Pathological Assessment in Rectal Cancer 590
Cristina Dăscălescu, C. Bulat, L.P. Lefter, M. Stoian: Surgical Treatment of the Peptic Oesophageal Strictures 598
C. Melinte, Cr. Dragomir: Perforated Gastroduodenal Stress Ulcer 604
C. Bulat, L. Bîşca, M. Stoian: Tumors of the Ampula of Vater - Local or Radical Resection? 609
Corina Butnaru, Luminiţa Rădulescu, A.I. Curcă, D. Mârţu: The Experience of ENT Clinic - Rehabilitation Hospital Iaşi in Diagnosis of Hearing Loss in Children Between 1 and 5 years of Age 613
R. Prejbeanu, H. Vermeşan, O. Creţu, D. Vermeşan: The Role of Patellar Lateral Release and Augmentation of Median Retinaculum of Patellae in Treatment of Femuropatellar Malalignment 618
Simina Vegheş, Ivona Lupaşcu: Contribution of Laparoscopy in Improving the Therapy in Patients with Tubal Infertility 624
V.I. Tica, L. Şerbănescu, Irina Tica: Etiologic, Clinical and Prognostic Correlations in Abruptio Placentae 633

CASE REPORTS

L. Stoica, T. Georgescu, E. Bitere, Sînziana Patrulea, Gabriela Omete: Septal Myomectomy and Coronary Artery Bypass in One Case of Hyperthrophic Obstructive Cardiomyopathy 639
A. Grigorovici, C. Velicescu, L. Radu, M. Costache, L.P. Lefter, Cr. Dragomir: Rare Caecal Pseudotumours 643
Camelia Bar, D. Negru, Corina Ursulescu, Felicia Crumpei, Şt. Georgescu: Pancreatic Metastasis. A Case Report - Solitary Pancreatic Metastasis from a Clear Cell Renal Cell Carcinoma 646

BASIC SCIENCES

UPDATES

V. Rusu, Irena Răileanu: PET-CT Scanner: A Major Progress to Realize Fuzzed Metabolic and Functional Images 650
Daniela Adriana Ion, Laura Ioana Chivu, R.D. Chivu: Pathogenic Mechanisms for Fat Redistribution in Patients with HIV Disease 657

ORIGINAL PAPERS

Doina Butcovan, Gr. Tinică, L. Stoica, A. Ciucu, M. Enache, E. Bitere, G.I.M. Georgescu: The Morphological Study of the Cardiac Myxomas 662
M. Onciu, Liliana-Ana Tuţă, R. Baz, T. Leonte: Particularities of the Sinoatrial Node Blood Supply 667
Aurica Ciobanu, B. Gurzu, Mihaela Beatrice Gurzu, B.C. Petrescu, Irina Luciana Dumitriu, Gh. Petrescu: Interactions Between Angiotensin II and Phenyleprine on Isolated Rat Renal Arteries and Veins 674
S. Andrei, Simona Stolnicu, Doiniţa Rădulescu, Simona Mocan, L. Puşcaşiu: The Importance of Peritoneal Implants Evaluation for the Diagnosis and Management of the Ovarian Serous Borderline Ţumors 679
Irina Grădinaru, Cristina Mihaela Ghiciuc, M. Nechifor, G. Dumitriu, A. Doloca: Research on the Influence of Atenolol on Lidocaine Pharmacokinetics in Rats 687

DENTAL MEDICINE

ORIGINAL PAPERS

S. Andrian, Gianina Iovan, Carmen Oancea, P. Teodorovici, M. Hasna: Study Regarding Coronal Fracture Probability in Posterior Amalgam Restaurations 692
Iulia Săveanu, I. Dănilă: "*In Vitro*" Study of the Emanel Hybridization Efficiency Through the Utilization of Photoactivation Source with Plasma and Halogen 698
Anca Viţalariu, R. Comăneci, Monica Tatarciuc: Analysis on the Stress Induced by Non-metallic Posts in Dental and Periodontal Support by Using the Finite Element Method 705

PREVENTIVE MEDICINE - LABORATORY

ORIGINAL PAPERS

Cornelia Rada, Adriana Albu, Adina Baciu, Viorica Gavăt, F.D. Petrariu: The Medical and Social Impact of the Gross Domestic Product on the Life Expectancy and Infantile Mortality in Romania 711
Cristina Petrescu, Melisa Anţilă, Oana Suciu, Delia Cheptănariu, T.R. Olariu: Nosocomial Infections - Study about the Implementation Level of Prophylaxis Measures in Dental Office 718
Antonia Poiată, Cristina Tuchiluş, Aurora Ambăruş, Andra Teodor, Irina Teodorescu, V. Luca, D. Buiuc: Antimicrobial Susceptibility of *Staphylococcus aures* Isolated from Colonized Hospital Personnel 723

CASE REPORT

Carmen Pânzaru, Maria Dan, Cristina Burcoveanu, Ana Mereuţă, D. Buiuc: Disseminated Infection Due to *Candida guilliermondii* in a Patient with AML(M4). Case Study 727

PHARMACY

ORIGINAL PAPERS

Cornelia Mircea, Luiniţa Agoroaei, Florina Crivoi, MIhaela Pascu, Claudia Butnaru, C. Tănase, V. Chinan, Ana Jercan-Cojocariu, Elena Butnaru: Lead, Nickel and Manganese Content in Edible Mushrooms 731
Claudia Butnaru, Luminiţa Agoroaei, Cornelia Mircea, C. Tănase, V. Chinan, C. Bârsan, Elena Butnaru: The Amount of Sulphites in Wild Mushrooms from Iaşi and Suceava Districts 737

S.M.N. LIFE

Scientific Meetings July - December 2005 743

IN MEMORIAM

Prof. Dr. Ion Petrovanu 748

News: 510, 520, 532, 539, 547, 554, 563, 581, 589, 597, 608,
612, 623, 632, 638, 645, 661, 673, 678, 686, 704, 726, 736

EDITORIAL

DOUĂ PREMII NOBEL PENTRU MEDICINĂ ÎN 2006

Dacă supremaţia *SUA* în cercetarea ştiinţifică, atestată prin premiile *Nobel*, pare de neclintit, toţi laureaţii din domeniile ştiinţelor fiind americani, în acest an s-a întrerupt cel puţin o tradiţie. Şi anume, ca această prestigioasă şi supremă distincţie să fie acordată unor cercetători aflaţi la sfârşitul carierei, cercetători ale căror lucrări au fost de mai mult timp recunoscute de comunitatea ştiinţifică ca sursă de progres în descifrarea proceselor vieţii, normale sau patologice. Or, luni 2 octombrie a.c. *Adunarea Nobel* de la *Karolinska Institutet* a hotărât ca premiul, în valoare de 1,1 milioane euro, să încoroneze doi cercetători relativ tineri: ***Andrew Z. Fire***, 47 de ani, profesor de *Patologie şi Genetică* la *Universitatea Stanford-California* şi ***Craig C. Mello***, 45 de ani, profesor de *Medicină Moleculară* la *Universitatea Massachusetts*. Toţi ceilalţi laureaţi sunt sensibil mai în vârstă, începând cu deţinătorul premiului pentru *Economie*, *Edmund Phelps*, 73 de ani, continuând cu premiantul pentru *Chimie*, *Roger D. Kornberg*, 59 de ani, şi cu cei doi deţinători ai premiului pentru *Fizică*, *John C. Mather*, 60 de ani şi *George C. Smoot*, 61 de ani.

„Eu sunt cu adevărat surprins, deoarece sunt relativ tânăr şi mă gândeam că existau multe alte descoperiri care meritau un premiu Nobel", declara profesorul ***Craig Mello*** la postul public de radio suedez imediat după ce aflase că este unul dintre laureaţi. Alegerea din acest an nu înseamnă neapărat o modificare a strategiei de selecţie a candidaţilor, ci are o explicaţie clară: profesorii ***Fire*** şi ***Mello*** au publicat în 1998, în *Nature*, un articol excepţional, în care prezentau o demonstraţie perfectă a fenomenului pe care ei l-au denumit „interferenţa ARN".

Cei doi cercetători au demonstrat, pe nematodul *Caenorhabditis elegans*, în ce mod era posibilă inactivarea unei gene prin interceptarea ARN mesager, releu molecular esenţial între ADN şi proteine. Autorii furnizau astfel comunităţii ştiinţifice o cheie moleculară esenţială permiţând înţelegerea unor fenomene contradictorii care nu erau explicate prin cunoştinţele acumulate până atunci.

Ulterior descoperirii interferenţei ARN s-a dovedit că acesta are un câmp de aplicaţie mult mai larg decât se imagina în urmă cu opt ani. S-a înţeles îndeosebi că acest fenomen furniza un nou şi remarcabil instrument experimental care permitea prin inactivarea parţială sau totală, studiul funcţiei genelor ce constituie genomurile organismelor vii. Dar în prezent s-a conturat o nouă perspectivă care mobilizează numeroase laboratoare: utilizarea fenomenului în scopuri terapeutice. Ideea centrală constă în utilizarea anumitor molecule de ARNi care interferă cu un proces fiziopatologic. Sunt în curs numeroase lucrări efectuate pe animale, în care se urmăreşte tratarea bolii canceroase sau a infecţiilor de origine virală. Administrarea de ARN străin se poate face asemenea medicamentelor, foarte simplu, pe cale intravenoasă sau orală. Capacitatea de a inactiva direct o genă permite o nouă abordare, imposibilă prin alte mijloace terapeutice. În Statele Unite, zeci de societăţi de biotehnologie şi giganţi ai industriei farmaceutice dezvoltă această tehnică, iar primele încercări clinice sunt în curs. Să mai observăm că decizia *Comitetului Nobel* a venit mai repede şi datorită scurtării timpului de aşteptare. Astfel, în medicină trec în medie circa 14 ani de la descoperire, până la eventuala consacrare prin premiul *Nobel*, or profesorii ***Fire*** şi ***Mello*** au „aşteptat" doar 8 ani. Neoficial, îndeosebi pe Internet, promptitudinea juriului de la *Stockholm*, pe lângă faptul că a fost apreciată, a provocat uneori comentarii şi dispute. Cităm câteva opinii conţinute pe siteul http : //www.agoravox.fr : *„Valoarea unui cercetător este invers proporţională cu vârsta sa. Cei mai tineri sunt cei mai productivi, DAR cei mai vârstnici au mai multă experienţă şi permit tinerilor să lucreze în echipă cu un material bun şi cu orientări productive. Adesea nobelizaţii apar în numele unei echipe. Cei mai muncitori sunt adesea în umbră"*. De acord, cu o singură rezervă : nu valoarea unui cercetător este invers proporţională cu vârsta, ci îndeosebi potenţialul acestuia, capacitatea de a obţine rezultate în viitor. Iată şi o opinie directă, formulată de un participant francez (anonim) la un forum : *„Absenţa autonomiei în cazul tinerilor cercetători din Franţa este evidentă. Trebuie să notăm cu plăcere că viitoarea agenţie europeană de finanţare a cercetării (ERC), după un serios efort de lobbing în asociaţia Euroscience, va susţine cu prioritate proiectele elaborate de tinerii cercetători"*.

Fără să avem vreo idee asupra valorii grant-ului în euro, de care ar putea beneficia un tânăr cercetător european, menţionând că ***R.D. Kornberg***, recentul laureat pentru *Chimie* a primit ca suport pentru cercetările sale, timp de 37 de ani, peste 24 de milioane de dolari de la NIH (*National Institute of Health*) ! Apoi, adoptarea modelului american în *Europa* impune şi alte condiţii.

Reacţiile de genul celei sus-menţionate sunt mai frecvente în *Franţa*, ţara care a pierdut cel mai mult în competiţia cu SUA, în materie de premii *Nobel*. Astfel, au trecut 27 de ani de la ultimul premiu pentru medicină obţinut de un francez (1980 - ***Jean Dausset*** - sistemul HLA) ! Doar *Marea Britanie* mai contează, totuşi, cu 7 laureaţi în aceeaşi perioadă de timp şi, eventual, *Germania* şi *Suedia*, cu câte 4 laureaţi.

Referindu-ne, în continuare, la cel de al doilea premiu *Nobel* 2006 în relaţie cu medicina, trebuie să semnalăm că şi în acest an, ca de atâtea ori în ultimele decenii, premiul *Nobel* pentru *Chimie* nu are nimic cu descoperirile fundamentale din această ştiinţă, fiind în realitate un nou premiu pentru medicină. Mai mult, laureatul, ***Roger D. Kornberg*** unul dintre cei trei fii (cel mai mare) ai lui ***Arthur Kornberg***, laureat în 1959, împreună cu ***Sever Ochoa***, al premiului *Nobel pentru Medicină* datorită *descoperirii mecanismelor sintezei biologice a acizilor ribonucleic şi dezoxiribonucleic*. De-a lungul istoriei, de peste un secol, a faimosului premiu, doi fraţi şi şase taţi şi fii au primit premiul *Nobel*. De asemenea, patru cupluri soţ şi soţie au devenit laureaţi împreună. Dar recordul absolut, imposibil de depăşit aparţine familiei ***Curie***, cu patru laureaţi : ***Marie Curie*** (Fizică - 1903, Chimie - 1911), soţul său, ***Pierre Curie*** (Fizică - 1903), fiica acestora ***Irène Joliot-Curie***, împreună cu soţul său, ***Frédéric Joliot-Curie*** (Chimie - 1935).

R.D. Kornberg este profesor la *Universitatea Stanford* şi cercetător în genetica fundamentală asemenea, odinioară, tatălui său. Spre deosebire de laureaţii pentru *Medicină* din acest an, ***Kornberg*** s-a concentrat asupra unui subiect „clasic" : bazele moleculare ale transcripţiei, deci ale modului în care sunt copiate informaţiile genetice stocate în gene.

După prezentarea succintă a celor două premii *Nobel*, încheiem menţionând reacţia plină de umor a lui ***George Smoot***, laureat pentru *Fizică*, împreună cu ***John Mather***, la aflarea primirii premiului : *„Partea bună, este că studenţii vor acorda mai multă atenţie cursurilor mele"*. De menţionat că ***G. Smoot*** este profesor la *Universitatea Berkeley - California* unde predă *Fizica* din anul 1994. Să ne mai mirăm de unele amfiteatre autohtone goale ?

Redactor Şef,

Prof. dr. Valeriu RUSU

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 3

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE ACTUALITĂŢI

ROLUL TESTĂRII DE EFORT ÎN EVALUAREA PERFORMANŢEI VENTRICULARE STÂNGI ÎN CARDIOPATIA ISCHEMICĂ

F. Mitu[1], Magda Mitu[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica a VI-a Medicală
Spitalul Clinic de Recuperare Iaşi
2 Clinica a VI-a Medicală

ROLE OF THE EXERCISE TEST IN THE ASSESSEMENT OF THE LEFT VENTRICULAR PERFORMANCE IN ISCHEMIC HEART DISEASE (Abstract) : The exercise testing is indicated at patients with ischemic heart disease for multiple purposes : it reveals ischemic changes during the exercise and the severity of them ; the electrocadiographic alterations correlate with the location and the extension of coronary stenoses. The exercise capacity is a strong predictor of survival. Exercise testing is indicated in the evaluation of patients with angina pectoris, after myocardial infarction and after revascularisation procedures and the results are useful in the risk stratification of the patients. **Key words** : EXERCISE TESTING, ISCHEMIC HEART DISEASE

Testarea electrocardiografică de efort este tehnica neinvazivă utilizată pe scară largă pentru evaluarea bolnavilor cu boală coronariană cunoscută sau suspectată. Ea serveşte la aprecierea capacităţii funcţionale, la estimarea prognosticului, la aprecierea prezenţei şi extensiei bolii coronariene, deci în stratificarea riscului. Pe lângă valoarea prognostică certă, testul de efort serveşte ca punct de plecare pentru recomandările terapeutice privitoare la administrarea drogurilor, efortul fizic sau indicaţiile de revascularizare. Testările de efort succesive oferă informaţii referitoare la eficacitatea programelor de recuperare. În reabilitarea cardiacă, testul de efort se indică la toţi pacienţii care îl pot efectua în condiţii de siguranţă.

Testarea la cicloergometru şi la covor rulant sunt deopotrivă utilizate în practică. Cicloergometrul are avantajul de a fi mai ieftin, ocupă mai puţin spaţiu, este mai silenţios, iar înregistrările derivaţiilor precordiale sunt cu mai puţine artefacte ; dezavantajul este utilizarea în mai mică măsură a regiunii superioare a corpului, un VO_2 maxim şi un prag anaerob mai reduse. Covorul rulant este mai adecvat capacităţii fiziologice a organismului, iar VO_2 maxim se poate atinge mai uşor (1).

INTERPRETAREA TESTULUI DE EFORT

Informaţiile pe care le furnizează testul de efort sunt de ordin clinic, hemodinamic şi electrocardiografic.

Durerea anginoasă şi *dispneea* sunt principalele simptome cardiace. Durerea toracică, în asociere cu modificările elecrocardiografice de tip ischemic, creşte valoarea diagnostică a testului. Intensitatea durerii anginoase, timpul de efort şi nivelul de efort sunt criterii clinice de apreciere a severităţii ischemiei (2).

Răspunsul hemodinamic pe parcursul testului de efort este la fel de important ca şi modificările electrocardiografice. Se urmăresc evoluţia tensiunii arteriale, a frecvenţei cardiace, indicele tensiune-timp, consumul de oxigen, durata efortului.

Tensiunea arterială sistolică în mod normal creşte odată cu efortul, cu 8 - 10 mmHg pe fiecare treaptă de efort. Absenţa creşterii tensiunii sistolice la efort demască scăderea performanţei sistolice a ventriculului stâng. Astfel, se consideră semn de insuficienţă ventriculară stângă absenţa creşterii tensiunii sistolice peste 10 mmHg în primele două trepte de efort sau scăderea ei cu mai mult de 10 mmHg, ca şi nedepăşirea valorilor de 130 - 140 mmHg la efortul progresiv (1,3). Un răspuns hipertensiv excesiv la pacienţi cu cardiopatie coronariană reflectă o severitate mai mare a ischemiei (1), iar o scădere întârziată a tensiunii arteriale sistolice în perioada de recuperare se asociază cu leziuni coronarografice mai importante (4).

Frecvenţa cardiacă creşte cu 10 - 20 bătăi la fiecare treaptă de efort. Creşterea excesivă a frecvenţei cardiace poate apare în condiţii de anxietate, decondiţionare fizică, anemie, hipovolemie sau afectare uşoară a funcţiei ventriculare. De importanţă prognostică este incompetenţa cronotropă, adică incapacitatea frecvenţei cardiace de a creşte odată cu efortul şi este definită ca imposibilitatea de creştere a frecvenţei cardiace la cel puţin 85% din valoarea maximă adecvată vârstei. Prezenţa incompetenţei cronotrope se corelează cu o creştere a mortalităţii pe termen lung. Acest parametru nu trebuie folosit ca element prognostic la bolnavi aflaţi sub terapie betablocantă. Un alt indicator este revenirea tardivă la normal a frecvenţei cardiace şi se referă la scăderea lentă a sa după întreruperea efortului. O scădere lentă a frecvenţei cardiace în primul minut după test poate fi considerată ca expresie a scăderii tonusului vagal şi este un predictor puternic de mortalitate generală, independent de încărcarea mecanică, de prezenţa defectelor de perfuzie miocardică şi de modificările frecvenţei cardiace în cursul efortului (5). O diferenţă de peste 18 bătăi/minut între frecvenţa maximă şi cea de la sfârşitul primului minut este considerată anormală. Frecvenţa cardiacă din perioada de recuperare este un puternic predictor de deces şi trebuie luată în considerare alături de alţi parametri în interpretarea testului de efort (6,7).

Indicele tensiune-timp sau dublul produs frecvenţă cardiacă - tensiune arterială sistolică este o măsură indirectă a consumului miocardic de oxigen şi creşte progresiv cu efortul. Valorile normale depăşesc 25 mmHg x 10^{-3}. Totuşi nu există o limită sub care să se aprecieze o creştere a riscului, datorită variaţiei relativ mari interindividuale (1).

Capacitatea maximă de efort, exprimată în METs sau VO_2, este unul din cei mai importanţi parametri cu rol prognostic obţinuţi la testarea de efort. Capacitatea de efort depinde de mai mulţi factori: nivelul de antrenament sau de activitate fizică, gradul de afectare a funcţiei cardiace, condiţiile de mediu şi ora de efectuare a testului. Estimarea capacităţii maxime de efort se face în funcţie de vârstă, sex, după protocoalele stabilite înaintea testării. În medie, consumul de oxigen maxim la un adult sedentar este de 20 - 40 ml O_2/kg/min. La pacienţii cu boală coronariană, capacitatea de efort limitată se asociază cu un risc crescut de evenimente cardiace. Cu cât limitarea funcţională este mai accentuată, cu atât ischemia este mai severă şi prognosticul mai grav. Capacitatea de efort reprezintă un predictor de mortalitate chiar mai puternic decât alţi factori de risc; fiecare creştere cu un MET a capacităţii de efort se asociază cu o ameliorare cu 12% a supravieţuirii (8,9).

Capacitatea de efort este predictor al mortalităţii şi la pacienţii cu risc moderat cardiovascular, ca şi la populaţia generală. Ameliorarea sa se asociază cu scăderea mortalităţii generale, cardiace şi noncardiace, pe termen lung. O creştere de un minut a duratei efortului maximal înseamnă o reducere a riscului de deces cu 7,9% (10).

Modificările electrocardiografice sunt esenţiale în aprecierea ischemiei induse de exerciţiul fizic. Sunt considerate sugestive pentru ischemie următoarele modificări: subdenivelarea segmentului ST de 0,1 mV sau mai mult, cu durata de cel puţin 80 msec, măsurate de la punctul J, în cel puţin trei derivaţii; supradenivelarea segmentului ST de cel puţin 1 mm şi cu durata de 0,1 mV (mai puţin frecventă ca subdenivelarea ST), pseudonormalizarea undei T, modificarea amplitudinii undei R, inversiunea undei U.

Subdenivelarea segmentului ST este cea mai frecventă modificare ischemică la testul de efort, având o specificitate de 84%; nu pune diagnosticul localizării ischemiei şi nici nu poate preciza artera coronară implicată. Supradenivelarea ST, la pacienţii postinfarct miocardic, se asociază cu fracţie de ejecţie mică, cu mai multe tulburări de contractilitate regională şi cu prognostic mai sever. Prezenţa supradenivelării ST în derivaţiile fără unda Q este rar întâlnită (1%), dar semnifică ischemie transmurală prin vasospasm sau prin îngustare severă a coronarei. Localizarea ischemiei, prin supradenivelare, indică teritoriul coronarian implicat (1).

Unii parametri ai testului de efort reprezintă *criterii de severitate* şi se asociază cu afectare multivasculară şi prognostic sever (tab. I) (1).

Testul de efort este cea mai accesibilă metodă de diagnostic şi de estimare prognostică a cardiopatiei ischemice; ecocardiografia de stress, metodele imagistice neinvazive şi coronarografia sunt mult mai scumpe. Dacă testul de efort nu este concludent trebuie utilizate celelalte metode imagistice.

VALOAREA PROGNOSTICĂ A TESTULUI DE EFORT

Pacienţii cu angină pectorală şi în general cei cu *cardiopatie ischemică cronică stabilă* au indicaţie certă de testare de efort înaintea coronarografiei. Ea permite aprecierea semnificaţiei funcţionale a stenozelor coronariene şi stratificarea pacienţilor pe grupe de risc. Astfel, o metaanaliză pe 4083 pacienţi coronarieni trataţi medicamentos a permis identificarea a trei grupe de risc diferenţiate după rezultatul testului de efort (11). Grupa cu risc crescut (12% din totalul pacienţilor) a evidenţiat o capacitate de efort scăzută (sub 4 METs) şi subdenivelare de cel puţin 1 mm a segmentului ST, având o mortalitate anuală de peste 5%. Grupa cu risc scăzut (34%) a realizat un nivel ridicat de efort (peste 7 METs) fără modificări electrocardiografice şi a avut o mortalitate sub 1%. La grupa cu risc intermediar, mortalitatea a fost de 1 - 5%. Aceeaşi stratificare a riscului este utilă şi la bolnavii cu afectare

TABELUL I

Criterii de severitate la testul de efort

- Apariţia ischemiei în primele 6 minute ale efortului sau la un nivel sub 5 METs
- Incapacitatea de creştere a tensiunii arteriale sistolice peste 120 mmHg sau scădere persistentă cu peste 10 mmHg sau sub valorile de repaus în cursul efortului progresiv
- Subdenivelare ST peste 2 mm, de tip descendent, apărută la nivele mici (sub 5 METs), în cel puţin 5 derivaţii, ce persistă peste 5 min în perioada de recuperare
- Supradenivelare ST (cu excepţia aVF)
- Apariţia anginei la nivele reduse de efort
- Tahicardie ventriculară susţinută la efort

TABELUL II

Scorul Duke

Duke score: 5 x (minutes time exercise) – 5 x (mm ST-segment deviation) – 4 x (angina index)			
Angina index:	0 = No angina	1 = Angina occurs	2 = Angina exercise cessation

trivasculară în vederea selectării celor ce pot beneficia de revascularizaţie.

Calcularea scorului Duke adaugă alte informaţii cu caracter prognostic la aceşti pacienţi. Scorul îi clasifică în trei grupe de risc: scăzut (scor peste +5), moderat (scor între -10 şi +4) şi înalt (scor sub -10). Mortalitatea anuală este de 0.25 la grupul cu risc scăzut şi de 5% la grupul cu risc înalt (tab. II) (12).

Scorul este util atât la bărbaţi, cât şi la femei, însă mai puţin predictiv la vârstnici peste 75 ani. Informaţia pe care o furnizează scorul Duke se adaugă celorlaţi factori de risc crescut, precum vârsta, fracţia de ejecţie a ventriculului stâng, angiografia coronariană. Scorul permite identificarea bolnavilor cu risc intermediar şi înalt la care este indicată cu prioritate efectuarea coronarografiei în vederea revascularizării (1,13).

O altă evaluare prognostică propusă de Morrow include istoricul de insuficienţă cardiacă sau utilizare de digoxin asociate cu trei aspecte ale testului de efort - subdenivelare de segment ST, capacitate de efort şi modificări ale tensiunii arteriale sistolice după formula 5 x (insuficienţă cardiacă sau folosirea digoxinului (da = 1; nu = 0)) + subdenivelare ST la efort în milimetri + modificarea scorului tensiunii arteriale - METs. Modificările tensiunii arteriale sistolice au fost notate de la 0 la 5 după cum urmează: 0 = pentru modificări > 40 mmHg, 1 = 31 - 40 mmHg, 2 = 21 - 30 mmHg, 4 = 0 - 11 mmHg, 5 = scăderea TAS sub valoarea de repaus. Scorul permite identificarea a trei grupe de risc: grupa de risc scăzut, cu valori sub -2 a avut mortalitate anuală sub 2%; grupa cu risc intermediar, cu valori între -2 şi 2, a prezentat o mortalitate de 7%; grupa cu risc crescut, cu valori peste 2, a arătat o mortalitate de 15% (14).

Boala coronariană cunoscută are indicaţie certă de testare de efort în vederea stabilirii riscului cardiovascular.

După un infarct miocardic, testul de efort este indicat la toţi pacienţii, cu excepţia contraindicaţiilor, deoarece permite stratificarea riscului şi stabilirea prognosticului, evaluarea capacităţii funcţionale în vederea prescrierii activităţii fizice ulterioare, aprecierea eficienţei terapiei medicamentoase sau a oportunităţii altor intervenţii terapeutice. Incidenţa evenimentelor cardiace fatale sau nonfatale legate de testarea de efort este foarte scăzută, ceva mai ridicată la testele limitate de simptome comparativ cu testele submaximale. Testarea se recomandă a fi efectuată înaintea externării, rezultatele acestuia fiind importante pentru stabilirea prognosticului şi conduitei. Testele de efort efectuate la 3 - 6 săptămâni după externare oferă puţine informaţii suplimentare conparativ cu cel de la externare, dar pot fi recomandate în scopul de a se evalua capacitatea de efort pentru includerea în programele de recuperare, precum şi la pacienţii care efectuează activităţi fizice în vederea stabilirii nivelului maxim de activitate fizică recomandată.

Pacienţii care fac testul de efort după un infarct miocardic au un prognostic pe termen lung mai bun decât cei care nu îl efectuează (15). La bolnavii care pot efectua testul de efort postinfarct miocardic, capacitatea de efort s-a dovedit a fi cel mai puternic predictor de deces şi reinfarctizare, fie că au fost trombolizaţi, fie că nu au beneficiat de ea (15,16). Alţi markeri de risc crescut sunt creşterea insuficientă a tensiunii arteriale la efort (sub 140 mmHg), durata scăzută a efortului (sub 7 minute), fracţia de ejecţie inadecvată la efortul de vârf (16). Ischemia indusă de testul de efort are valoare prognostică mai redusă decât capacitatea maximă de efort şi capătă semnificaţie dacă este de peste 1 mm, se asociază cu angina şi apare la nivele reduse de efort (15). Prezenţa, în repaus, a unei subdenivelări de segment ST de peste 1 mm se asociază cu o mortalitate la cinci ani semnificativ mai mare, ca şi apariţia, la testul de efort, a aritmiilor ventriculare de tipul extrasistolelor ventricalare peste 3 pe minut, a celor multifocale, în salve sau precoce sau a tahicardiei ventriculare (16).

Testul de efort are valoare predictivă mai redusă la pacienţii trombolizaţi; testul de efort este pozitiv mai frecvent la aceşti pacienţi, deşi prognosticul lor pe termen lung este bun. Ischemia ar putea fi explicată prin prezenţa stenozei reziduale a vasului legat de infarct. Valoarea negativă redusă se datorează instabilităţii plăcii şi riscului de reinfarct sau ischemie recurentă (17).

În concluzie, testarea de efort postinfarct miocardic oferă informaţii preţioase în stratificarea riscului. Un test de efort negativ, prin valoarea sa predictivă negativă crescută, este un argument de prognostic foarte bun; la acastă categorie de pacienţi nu se indică efectuarea coronarografiei. Un test de efort înalt pozitiv sugerează afectare multivasculară şi selectează bolnavii ce ar putea beneficia de revascularizare miocardică. În sfârşit, categoria de risc intermediar necesită explorări suplimentare, inclusiv imagistică de stress, pentru stratificarea riscului. Aceleaşi explorări sunt indicate la cei care nu pot efectua testul de efort precoce postinfarct.

La pacienţii supuşi revascularizării miocardice, testarea de efort are valoare prognostică variată. Un test de efort intens pozitiv sugerează afectare multivasculară şi este un criteriu de selecţie a pacienţilor în vederea revascularizării, alături de angiografia coronariană.

Valoarea predictivă a testului la bolnavii cu by-pass aorto-coronarian este redusă în primii ani datorită persistenţei modificărilor ST - T chiar în condiţiile unei revascularizări eficiente. La aceşti bolnavi se indică testele imagistice de stress. La un interval de peste 5 ani de la intervenţie, un test de efort pozitiv apreciază cu mai multă acurateţe ocluzia sau stenoza graftului, mai ales în prezenţa anginei sau a unor condiţii care favorizează progresia aterosclerozei (diabet zaharat, hemodializă, terapie imunosupresivă) (1). Chiar şi în aceste condiţii, metodele imagistice ca myocardial perfusion single photon emission computed tomography (SPECT) oferă informaţii mai fidele privitoare la prezenţa şi localizarea ischemiei şi la stratificarea riscului.

La pacienţii cu PTCA, testarea de efort are trei obiective: aprecierea rezultatului imediat al revascularizării (faza precoce), diagnosticul restenozei la pacienţi simptomatici sau asimptomatici (faza tardivă), aprecierea capacităţii de efort în vederea recuperării şi revenirii la lucru. Riscul de restenoză este relativ mare, de 15 - 50%, mai redus după introducerea stenting (20%). Deşi riscul este mai mic în prima lună de la intervenţie, posibilitatea de teste fals - pozitive este mai mare. Riscul de restenoză creşte după 6 luni de la intervenţie, iar probabilitatea prezenţei restenozei este de 70 - 90% la pacienţii care acuză durere anginoasă. În această situaţie se preferă testarea imagistică de stress (precum SPECT sau ecocardiografia de stress) care oferă mai multe informaţii privitoare la localizarea ischemiei comparativ cu testul de efort. La pacienţii asimptomatici cu restenoză, valoarea predictivă este redusă (18).

BIBLIOGRAFIE

1. Chaitman BR. Exercise stress testing. In: *Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 7th ed. Elsevier Saunders, 2005, 153-177.
2. Fardy PS, Yanowitz FG, Wilson PK. Clinical exercise testing: metodology, interpretation and applications. In: *Cardiac Rehabilitation, Adult Fitness, and Exercise Testing*. Lea & Feabiger, 1988, 105-169.
3. Froelicher GF, Myers J. *Exercise and the Heart*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000.
4. McHam SA, Marwick TH, Pashkow FJ, Lauer MS. Delayed systolic blood pressure recovery after graded exercise: an independent correlate of angiographic coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 754-759.
5. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediatly after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med* 1999; 341: 1351-1357.
6. Watanabe J, Thamilarasan M, Blackstone EH, Thomas JD, Lauer MS. Heart rate recovery immediatly after treadmill exercise and left ventricular systolic dysfunction as predictors of mortality: the case of stress echocardiography. *Circulation* 2001; 104: 1911-1916.
7. Nishime EO, Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Lauer MS. Heart rate recovery and treadmill exercise score as predictors of mortality in patients referred for exercise ECG. *JAMA* 2000; 284: 1392-1398.
8. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002; 346: 793-801.
9. Snader CE, Marwick TH, Pashkow FJ, Harvey SA, Thomas JD, Lauer MS. Importance of estimated functional capacity as a predictor of all-cause mortality among patients referred for exercise thallium single-photon emission computed tomography: report of 3,400 patients from a single center. *J Am Coll Cardiol* 1997; 3: 641-648.
10. Blair SN, Kohl HW 3rd, Barlow CE, Paffenbarger RS Jr, Gibbons LW, Macera CA. Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men. *JAMA* 1995; 273: 1093-1098.
11. Weiner DH, Ryan T, McCabeCH et al. Prognostic importance of a clinical profile and exercise test in medically treated patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 772.
12. Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE, Lee KL, Califf RM, Pryor DB. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 793-800.
13. Froelicher V, Shetler K, Ashley E. Better decisions through science: Exercise testing scores. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 44: 395.
14. Morrow K, Morris CK, Froelicher VF et al. Prediction of cardiovascular death in men undergoing noninvasive evaluation for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1993; 118: 689-695.
15. Dominguez H, Torp-Pedersen C, Koeber L, Rask-Madsen C. Prognostic value of exercise testing in a cohort of patients followed for 15 years after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2001; 22: 300-306.
16. Hamalainen H, Luurila OJ, Kallio V et al. Prognostic value of an exercise test one year after myocardial infarction. *Ann Med* 1989; 21: 447-453.
17. Bernabo P, Mazzotta G. Exercise testing after myocardial infarction: with or without therapy? How does thrombolysis affects its predictivity? *Monaldi Arch Chest Dis* 2003; 60: 55-61.
18. Dori G, Denekamp Y, Fishman S, Bitterman H. Exercise testing, myocardial perfusion imaging and stress echocardiography for detecting restenosis after succesful percutaneous transluminal coronary angioplasty: a review of performance. *J Intern Med* 2003; 253: 253-262.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 3

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE ACTUALITĂŢI

ASTMUL NOCTURN

C. Grigoraş[1], **Tr. Mihăescu**[2]
1 Ambulatoriul Spitalului Clinic de Pneumologie Iaşi
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2 Disciplina de Pneumologie

NOCTURNAL ASTHMA (Abstract): Nocturnal asthma is one of the difficult form of asthma. It is associated with significant decline in pulmonary function and increase of airway inflammation at night. The pathophysiological mechanisms underlying the nocturnal aggravation of asthma are intricated. The most important seem to be: nocturnal environmental allergens, exacerbation of airflows and circadian variations of bronchial hiperreactivity, beta adrenergic receptors polymorphysm, increased vagal tone. Home PEF monitoring will allow an objective assessment of nocturnal asthma. The physician-patient partnership is important in educating the patient to manage nocturnal episodes. The chronotherapeutic approach will usually include inhaled or oral corticosteroids with the addition of theophylline, long-acting beta agonists with timing of therapy to give adequate effect during the night. **Key words**: NOCTURNAL ASTHMA, AIRWAY INFLAMMATION, CHRONOPHARMACOLOGY

Deşi importanţa simptomelor nocturne în astm este binecunoscută, astmul nocturn a fost recunoscut ca formă clinică de astm de-abia în ultimii ani. Un studiu efectuat pe o populaţie astmatică de 7729 pacienţi a arătat că 94% din pacienţi au prezentat simptome în cel puţin o noapte/lună, 75% au prezentat simptome nocturne o dată/săptămînă, 64% simptome în cel puţin 3 nopti/săptămînă iar 39% au avut simptome în fiecare noapte (1). Un alt studiu realizat pe 168 astmatici decedaţi a relevat că 83 pacienţi (53%) au decedat în timpul nopţii. 79% din pacienţi au prezentat anterior simptome nocturne iar 61% din pacienţi aveau simptome în fiecare noapte (2).

Un studiu amplu efectuat pe 13493 pacienţi a evidenţiat prezenţa simptomelor nocturne în una-două nopţi lunar în peste 40% din cazuri, iar în fiecare noapte în 10% din cazuri. Studiul a mai arătat că simptomele nocturne nu sunt legate de vârstă şi că sunt mai frevente la femei în cazurile cu debut tardiv a bolii şi la fumători (3).

S-a pus întrebarea: când poate fi considerat ca având astm nocturn un pacient cu astm bronşic cu simptome nocturne? Aceasta a dus la conturarea definiţiei astmului nocturn: prezenţa intermitentă a wheezing-ului, tusei nocturne şi dispneei suficient de frecvent pentru a interfera cu somnul. Funcţional şi diagnostic astm nocturn înseamnă scăderea PEF-ului cu peste 15% în cel puţin 4 din 7 nopţi în care s-a măsurat acest parametru, cu frecvenţa episoadelor nocturne maximă între orele 3 - 5 a.m.

Au fost descrişi factorii care, mai mult sau mai puţin intricaţi, ar putea conduce la această formă clinică de astm: alergenii din aşternut, variaţiile hiperreactivităţii circadiene, creşterea eozinofilelor circulante şi, implicit, modificări inflamatorii particulare, scăderea cortizolului plasmatic, creşterea tonusului colinergic, polimorfismul receptorilor beta adrenergici, refluxul gastroesofagian, obezitatea ori vârsta, cunoscut fiind faptul că reactivitatea bronşică creşte cu trecerea anilor.

Din punct de vedere patogenic au fost studiate statusul funcţional, modificările hormonale, inflamaţia, influenţa somnului şi a refluxului gastroesofagian.

MODIFICĂRI FUNCŢIONALE ÎN ASTMUL NOCTURN

Tabloul funcţional pulmonar în astmul nocturn prezintă o serie de particularităţi. Aşa cum se cunoaşte, ritmul circadian are o periodicitate de 24 ore. Aceasta înseamnă că parametrii spirometrici (VEMS şi PEF) au cele mai mici valori la ora 4 a.m. şi cele mai mari valori la ora 4 p.m. atât la normali cît şi la pacienţii astmatici (diferenţele fiind sub 10%). În astmul nocturn aceste diferenţe sunt mai mari (peste 15%) (4). Mai mult, hiperreactivitatea bronşică la metacolină în timpul nopţii este de 8 ori mai mare în astmul nocturn şi doar de 2 ori mai mare în astmul non-nocturn şi la non-astmatici (5). Reactivitatea bronşică se corelează pozitiv cu scăderea VEMS la ora 4 a.m. dar nu se corelează cu creşterea VEMS la ora 4 p.m.

Un alt parametru studiat este rezistenţa căilor aeriene. S-a constatat că aceasta creşte la pacienţii cu astm nocturn în timpul nopţii spre deosebire de alte forme de astm. Rezistenţa căilor aeriene creşte chiar dacă pacienţii ar fi menţinuţi în starea de veghe, ceea ce ar limita influenţa somnului în patogenia astmului nocturn. Deşi somnul nu pare un factor determinant, s-a constatat o scădere treptată a capacităţii reziduale funcţionale şi, consecutiv, creşterea rezistenţei căilor aeriene, odată cu parcurgerea fazelor somnului de la faza fără mişcări rapide oculare (NREM), cu trecerea prin toate etapele de somn superficial şi profund, pentru a atinge maximul în faza cu mişcări rapide oculare (REM) (6). În plus, volumul sangvin intratoracic creşte în astmul nocturn (nu şi în astmul *non-nocturn* şi *la normali*) conducând la scăderea suplimentară a complianţei pulmonare şi la creşterea rezistenţei căilor aeriene.

O altă modificare patogenetică importantă se referă la mecanismele colinergice, tonusul vagal fiind crescut suplimentar la pacienţii cu astm nocturn. Astfel, administrarea de atropină la ora 3 a.m. duce la creşterea PEF la ora 4 a.m. în astmul nocturn (7) comparativ cu placebo! Aceasta ar putea explica eficienţa mai mare a anticolinergicelor în această formă de astm faţă de celelalte forme în care această clasă de medicamente nu reprezintă totuşi o medicaţie de primă linie.

MODIFICĂRI HORMONALE ÎN ASTMUL NOCTURN

Numeroase studii au investigat rolul modificărilor hormonale în astmul nocturn. Fiziologic, cortizolul plasmatic înregistrează un nivel maxim dimineaţa şi nivelele cele mai scăzute noaptea între orele 22 – 24. La astmatici se observă aceleaşi variaţii circadiene, dar în astmul nocturn nivelele plasmatice de cortizol din timpul nopţii sunt mai mici. Mai mult, la nivelul monocitelor circulante s-a constatat o reducere nocturnă a legării cortizolului de receptorii glucocorticoizi şi a reactivităţii la steroizi (8).

Alte studii s-au adresat adrenalinei plasmatice. Adrenalina plasmatică prezintă fiziologic un nivel maxim la orele 4 p.m. şi nivelele cele mai scăzute la ora 4 a.m dar nu s-au constatat diferenţe semnificative între variaţiile circadiene la pacienţii cu astm nocturn faţă de normali (9). Deoarece perfuzia de doze fiziologice de epinefrină nu aboleşte declinul nocturn al parametrilor ventilatori se sugerează existenţa unor modificări la nivelul β2 receptorilor asupra cărora acţionează adrenalina (10).

Astfel, în astmul nocturn s-a constatat:

- reducerea densităţii β2 receptorilor din celulele inflamatorii şi din muşchiul neted (down-regulation), alterare condiţionată genetic.
- alterare funcţională a β2 receptorilor (răspuns alterat la isoproterenol).
- nu s-au detectat modificări în afinitatea receptorilor.

INFLAMAŢIA ÎN ASTMUL NOCTURN

Inflamaţia în astmul nocturn a fost studiată de numeroşi autori. Spre deosebire de astm în care Ig E serice sunt de 5 ori mai mari comparativ cu subiecţii de control nonalergici, în astmul nocturn nivelele Ig E serice nocturne sunt mult mai scăzute reflectând legarea mai mare de IgE la nivel tisular ori celular (11). Ca urmare, activarea mastocitară prin IgE este crescută în timpul nopţii în astmul nocturn, histamina serică produsă de mastocite înregistrând un peak seric la ora 4 a.m. ceea ce contribuie suplimentar la bronhoconstricţie (9).

Studiul populaţiilor celulare şi a mediatorilor inflamatori a relevat o serie de aspecte care individualizează astmul nocturn. Investigarea celularităţii BAL a arătat creşterea neutrofilelor şi eozinofilelor la ora 4 a.m. în astmul nocturn spre deosebire de astmul non-nocturn, existând o corelaţie bună a acestora cu scăderea VEMS-ului matinal (12). Dar la ora 4 p.m. nu a fost găsită nici o diferenţă în BAL între astmul nocturn şi astmul non-nocturn. Prin biopsii bronşice si transbronşice s-a observat în astmul nocturn creşterea celulelor inflamatorii atât proximal cât, mai ales, distal (alveolar) la ora 4 a.m., existând o corelaţie inversă între numărul ridicat de celule CD4+ din ţesutul alveolar şi valorile scăzute ale VEMS din timpul nopţii. Creşterea anionilor superoxid de la nivel alveolar este întâlnită la ora 4 a.m. numai în astmul nocturn (13).

Un alt parametru investigat în BAL este IL1β secretată de macrofagele alveolare care este crescută la ora 4 a.m. numai în astmul nocturn! S-a constatat că tratamentul cu corticosteroizi oral administrat după-amiaza reduce semnificativ expresia IL1 de către macrofagele alveolare la ora 4 a.m la subiecţii cu astm nocturn (14).

Expresia altor markeri celulari epiteliali a adus noi elemente în studiul inflamaţiei.

Expresia CD51 (receptor pentru vitronectin şi fibronectin) a fost crescută la ora 4 a.m. numai la subiecţii cu astm nocturn, iar expresia CD51 în căile aeriene distale se corelează cu gradul obstrucţiei bronşice (15)! De asemenea, în astmul nocturn LTB4, Cysteinil LTs, eozinofilele şi tromboxanii sunt crescuţi în BAL la ora 4 a.m. faţă de non-astmatici (16). LTE4 urinară este crescută în timpul nopţii în astmul nocturn, găsindu-se o corelaţie *semnificativă* între scăderea PEF matinal şi valorile LTE4 urinare nocturne (17).

În piesele de biopsie bronşică s-a constatat la ora 4 a.m creşterea expresiei moleculei vasculare de adeziune VCAM-1 care se corelează pozitiv cu creşterea eozinofilelor (18).

În general, se poate spune că expresia markerilor inflamaţiei a fost crescută în timpul nopţii în această formă de astm.

SOMNUL ŞI ASTMUL NOCTURN

Una din problemele studiate a fost legată de influenţa somnului asupra deteriorării astmului. S-a constatat că scăderea PEF nu este legată de poziţia orizontală (PEF a revenit la valorile diurne chiar dacă pacienţii au păstrat poziţia orizontală şi în timpul zilei!), iar scăderea PEF nu este mult influenţată de somn, întreruperea somnului neavând nici o valoare în prevenirea scăderii PEF (19,20). Se poate spune că somnul poate altera suplimentar parametrii funcţionali dar nu reprezintă un factor in sine care să joace un rol important în patogeneza astmului nocturn. Totuşi anamneza unei eventuale asocieri a sindromului de apnee în somn (SAS) este necesară, pentru că astmaticii cu SAS beneficiază de CPAP nazal, dar CPAP nazal la astmaticii nonapneici nu aduce nici un beneficiu (21,22)!

ASTMUL NOCTURN ŞI REFLUXUL GASTRO-ESOFAGIAN

Numeroase studii au investigat influenţa refluxului gastroesofagian în astmul nocturn. Este binecunoscut faptul că refluxul gastroesofagian se asociază frecvent cu simptome respiratorii nocturne şi că astmul bronşic este de două ori mai frecvent la pacienţii cu reflux faţă de pacienţii fără reflux (23). Cu toate acestea, scăderea VEMS şi reactivitatea la metacolină nu diferă între cele două grupuri de pacienţi.

S-au propus două mecanisme care ar explica simptomele nocturne la pacienţii cu reflux: creşterea tonusului vagal datorită secreţiei acide din esofag şi aspiraţia secreţiilor acide în căile aeriene. Deşi primul mecanism nu poate fi exclus în totalitate, dovada fiind eficienţa mai mare a medicaţiei anticolinergice la aceşti pacienţi, nu a fost găsită nici o corelaţie între creşterea secreţiei acide nocturne din esofag (prin injectarea de substanţe cu pH acid) şi creşterea rezistenţei în căile aeriene la pacienţii cu astm nocturn (24).

Se pare că triggerul care accentuează bronhospasmul este aspiraţia secreţiilor acide în căile aeriene. Acest lucru este susţinut de faptul că administrarea de antagonişti H2 aduce doar un limitat beneficiu simptomatic pacienţilor cu astm nocturn şi nu are efect pe PEF-ul matinal!

TRATAMENTUL ASTMULUI NOCTURN

Tratamentul astmului nocturn nu poate fi eficient fără investigarea şi tratarea comorbidităţilor. Dacă anamneza şi polisomnografia confirmă SAS, este necesar CPAP nazal. Dacă pacientul prezintă simptome de reflux şi mai ales dacă se bănuieşte aspiraţia bronşică, sunt de preferat metoclopramidul şi poziţia ridicată a capului. Tratamentul energic al afecţiunilor ORL scade iritaţia nasolaringeală şi reduce secreţiile din căile respiratorii.

Medicaţia uzuală folosită în astmul bronşic are utilitate şi în astmul nocturn cu unele amendamente. $\beta_2$agoniştii cu durată lungă de acţiune cu administrare inhalatorie ameliorează PEF-ul nocturn dar nu elimină deteriorarea funcţională pulmonară. Teofilinele sunt utile în această formă de astm, mai ales dacă pacienţii prezintă secreţii bronşice. Pe lîngă acţiunea de creştere a clearence-ului ciliar, teofilinele inhibă eliberarea IL1â. Administrarea se va face în funcţie de farmacocinetica fiecărui preparat dar ideală ar fi măsurarea teofilinemiei serice, mai ales la vârstnici. Astfel, pentru a fi eficiente pe timpul nopţii, teofilinele retard cu acţiune de 24 h ar trebui administrate la ora 6 p.m.

Corticosteroizii inhalatori îşi păstrează rolul principal în tratament cu menţiunea că întreaga doză zilnică administrată la ora 3 p.m. produce aceeaşi eficienţă diurnă şi o mai mare eficienţă nocturnă decât administrarea dozei în 2-4 prize şi nu produce supresie adrenală mai mare (25). Corticosteroizii orali cu administrarea în două prize, la ora 8 a.m. (2/3 doză) şi la ora 3 p.m. (1/3 doză), cresc media PEF pentru 24 h, dar administrarea întregii doze într-o singură priză la ora 3 p.m. pare a fi cea mai eficientă (26).

Noile anticolinergice (Tiotropium) par a fi mult mai eficiente în astmul nocturn faţă de alte forme de astm prin acţiunea pe tonusul vagal.

Administrarea inhibitorilor de leucotriene scade secreţia urinară de LTB4, dar rolul lor este în continuare de studiat, deşi ultimele cercetări par să confirme eficienţa lor.

În concluzie, astmul nocturn este un marker de severitate în care parteneriatul medic-pacient este necesar în scopul prevenirii şi tratării episoadelor nocturne.

Monitorizarea PEF-ului cu demonstrarea scăderii cu peste 15% a acestui parametru în timpul nopţii, mai ales între orele 3-5 a.m,. este diagnostică. Administrarea medicaţiei controler se va face în funcţie de farmacocinetica preparatului respectiv cu menţiunea că sunt utile şi alte clase de medicamente (noile anticolinergice, teofiline) care sunt folosite mai puţin în celelalte forme de astm.

BIBLIOGRAFIE

1. Turner-Warwick M. Epidemiology of nocturnal asthma. *Am J Med* 1988; 85 (suppl 1B): 6-8.
2. Robertson CE, Rubinfeld AR, Bowej G. Deaths from asthma in Victoria: a 12-months study. *Med J Aust* 1990; 152: 511-517.
3. Molimard M, LeGros V. The noctil study: caring for nocturnal asthma symptoms in adults. *Eur Respir J* 2002; 20 (Suppl. 38): 80s.
4. Hetzel MR, Clark TJ. Comparison of normal and asthmatic circadian rhytms in peak expiratory flow rate. *Thorax* 1980; 35: 732–738.
5. Martin RJ, Cicutto LC, Ballard RD. Factors related to the nocturnal worsening of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 33-38.
6. Ballard RD, Irvin CG, Martin RJ. Influence of sleep on lung volume in asthmatic patients and normal subjects. *J Appl Physiol* 1990; 68: 2034-2041.
7. Morison JF, Pearson SB. The effect of the circadian rhytm of vagal activity on bronhomotor tone in asthma. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 28: 545-549.
8. Kraft M, Vianna E, Martin RJ, Leung DYM. Nocturnal asthma is associated with reduced glucocorticoid receptor binding affinity and decreased steroid responsiveness at night. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 66–71.
9. Barnes P, Fitygerald G, Brown M. Nocturnal asthma and changes in circulating epinephrine, histamine and cortisol. *N Engl J Med* 1980; 303: 263-267.
10. Szefler SJ, Ando R, Cicutto LC et al. Plasma histamine, epinephrine, cortisol, and leukocyte beta-adrenergic receptors in nocturnal asthma. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 49: 59-68.
11. Gaultier C, DeMontis G, Reinberg A. Circadian rhytm of serum total immunoglobulin E in asthmatic children. *Biomed Pharmacother* 1987; 41: 186-188.
12. Martin RJ, Cicutto LC, Ballard RD. Airways inflammation in nocturnal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 351-357.
13. Jarjour N, Calhoun N, Bussew N. Enhanced metabolism of oxygen radicals in nocturnal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 905-911.
14. Jarjour NN, Busse WW. Cytokines in bronchoalveolar lavage fluid of patients with nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1474-1477.
15. Kraft M, Djukanovic R. Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 154: 1505–1510.
16. Wenzel SE, Trudeau JB, Kaminsky D. Effects of 5 lipoxygenase inhibition on bronhoconstriction and airway inflammation in nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 897-905.
17. Bella V, Bonano A, Cibella F. Urinary leucotriene E4 as a marker of nocturnal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: A16.
18. Hacken T, Postma DS, Bosma F. Vascular adhesion molecules in nocturnal asthma: a possible role for VCAM-1 in ongoing airway wall inflammation. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1518–1525.
19. Clark J, Hetzel M. Diurnal variation of asthma. *Br J Dis Chest* 1977; 71: 87-92.
20. Hetzel M, Clark T. Does sleep cause nocturnal asthma? *Thorax* 1979; 34: 749-754.
21. Chan C, Woolcock A, Sullivan CE. Nocturnal asthma: role of snoring and obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1502-1504.
22. Martin R, Pak J. Nasal CPAP in non-apneic nocturnal asthma. *Chest* 1991; 100: 1024-1027.

23. Gislason T, Janson C, Vermeire P et al. Respiratory symptoms and nocturnal gastroesophageal reflux. *Chest* 2002 ; 121 : 158-163.
24. Tan W, Martin R, Pandey R. Effects of spontaneous and simulated gastroesophageal reflux on sleeping asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1990 ; 141 : 1349-1349.
25. Pincus D, Szefler S, Ackerson L. Chronotherapy of asthma with inhaled steroids : the effect of dosage timing on drug efficacy. *J Allergy Clin Immunol* 1995 ; 95 : 1172-1178.
26. Beam W, Weiner D, Martin R. Timing of prednisone and alterations of airways inflammation in nocturnal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992 ; 146 : 1524-1530.

NOUTĂŢI

MECANISME FIZIOPATOLOGICE DIFERITE ALE HTA ESENŢIALE ŞI ALE HTA ASOCIATE OBEZITĂŢII, LA ADOLESCENŢI

HTA indusă de obezitate şi HTA esenţială la pacienţii slabi sunt 2 forme diferite de HTA, deosebirile genetice nefiind pe deplin stabilite, astfel încât să explice diferenţele între parametrii biochimici la cele 2 entităţi. Observaţia precum că obezii nu sunt neapărat şi hipertensivi a fost interpretată ca o dovadă a faptului că există variaţii largi, genetic determinate, ale TA, ca răspuns la obezitatea câştigată. Disfuncţia cronică a endoteliului este implicată în fiziopatologia diferitelor boli cardiovasculare, printre care şi HTA. Datele anterioare arată că există un nivel crescut al stresului oxidativ la pacienţii cu HTA esenţială şi la pacienţii obezi cu HTA. S-a arătat, la pacienţii tineri, că disfuncţia endotelială este prezentă la ambele tipuri de HTA. S-au constatat nivele scăzute ale NO la pacienţii obezi, hipertensivi şi la pacienţii cu HTA asociată cu obezitate, ca un marker al disfuncţiei endoteliale. Nivelul scăzut de NO poate determina o scădere a expresiei eNOS, deficit de L-arginină (un substrat al eNOS) şi tetrahidrobiopterinei (cofactor) şi creşteri ale inactivării NO de către O_2. Nivelul acidului uric produs de xantinoxidază (sursa de radicali superoxizi) este crescut la unii pacienţi hipertensivi. Formarea de superoxizi este scăzută de ACEI şi de antagoniştii receptorilor angiotensinei. S-a arătat că raportul MDA/NOx, un marker al legăturii dintre stresul oxidativ şi reacţia endotelială, este semnificativ crescut în HTA şi HTA asociată obezităţii. S-a constatat că nivelul plasmatic al ET-1 la pacienţii obezi hipertensivi a fost semnificativ crescut (alt semn al disfuncţiei endoteliale) înainte şi după terapia cu Ramipril. S-au remarcat niveluri crescute ale leptinei şi niveluri sczute ale receptorilor leptinei la pacienţii obezi+/-hipertensivi. Leptina are funcţii simpatice, metabolice şi cardiovasculare. S-a constatat că hiperleptinemia inhibă eliberarea de NO şi metabolismul energetic. Studiile recente sugerează rolul important al leptinei în obezitate, asociat cu bolile cardiovasculare, inclusiv HTA. S-a sugerat că leptina şi multiplele sale interacţiuni cu alte căi neurochimice, în hipotalamus, ar putea fi legate de dobândirea excesului ponderal şi creşterea activităţii simpatice. Administrarea cronică de leptină a dus la creşterea presiunii arteriale, în experimentele pe animale, iar tratamentul cu ramipril nu scade nivelul plasmatic al leptinei. Nu există diferenţe ale funcţiei renale între obezi şi pacienţii slabi hipertensivi. Obezitatea se pare că duce la creşterea reabsorbţiei renale de Na (activitate simpatică renală crescută). Retenţia renală de Na şi vasoconstricţia determinate de deficitul de NO contribuie la HTA asociată cu leptina şi dezvoltarea HTA la pacienţii obezi cu hiperleptinemie. Disfuncţia endotelială este prezentă în ambele tipuri de HTA, dar nivelul de mediatori vasoactivi şi activitatea enzimatică sunt diferite. Terapia cu Ramipril influenţează nivelul de mediatori şi activitatea enzimatică în diferite moduri, în acord cu diferitele mecanisme fiziopatologice ale HTA esenţiale şi HTA asociată cu obezitatea la adolescenţi (Baráth A, Túri S, Németh I et al. Different pathomechanisms of essential and obesity-associated hypertension in adolescents. *Ped Nephrol* 2006 ; 10 (21) : 1351-1635).

Mihaela Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2006 – vol. 110, nr. 3

CONVENTIONAL AND DOPPLER ULTRASOUND IN THYROID DISEASE DIAGNOSIS

Viorela Enăchescu[1], Mihaela Popescu[2], M. Bistriceanu[2]
University of Medicine and Pharmacy of Craiova
IInd Clinical Hospital
1 Ultrasound Teaching Centre - IIIrd Medical Clinic
Clinical Emergencies Hospital
2 Endocrinological Clinic

CONVENTIONAL AND DOPPLER ULTRASOUND IN THYROID DISEASE DIAGNOSIS (Abstract) : Ultrasonography is a useful tool for diagnosis diseases of the thyroid gland. The method is reliable, inexpensive and of high diagnostic efficiency. The structural information provided by the ultrasound technique complements the results of laboratory tests and other in-vivo techniques. The article reviews the indications, the accuracy and the usefulness of conventional and Doppler ultrasonography in the diagnosis of thyroid diseases. In our opinion ultrasound examinations should immediately follow the patient's history and physical examination. Additional *in vivo* methods should be performed according to the specified problems. **Key words** : ULTRASONOGRAPHY, THYROID DISEASES, DIAGNOSIS

High-frequency ultrasonography has emerged as an important screening and diagnostic imaging modality for the evoluation of the thyroid gland. The advantages of ultrasonography over other imaging modalities include its high degree of accuracy, ready availability, fast examination time and low cost. Ultrasound requires no patient preparation or medication before the study, and no ionizing radiation is used. The performance of interventional procedures under ultrasonographic guidace, including fine-needle aspiration (FNA) of thyroid nodules and alcohol ablation of thyroid adenomas, are important applications of ultrasonography.

In addition to ultrasonography, other imaging modalities, including nuclear medicine, thin-section computed tomography (CT), and magnetic resonance imaging (MRI), can be used to evaluate the thyroid gland (1). The methods for the initially evaluating remain the clinical history studies, potentially augumented by palpation-guided FNA. High-frequency (7 to 10 MHz) transducers provide optimal spatial resolution and visualization in most patients. Linear array transducers are usually preferred to sector transducers because of their wide thick necks, the use of a 5-MHz transducer may be necessary to obtain adequate depth penetration. A gel stand-off pad may be helpful in visualizing structures just below the surface of the skin.

Normal ultrasound examination of the thyroid is a straightforward study with few pitfalls. In patients who have short necks and are unable to extend their necks posteriorly, however, it may be difficult to visualize adequately the normal caudal extent of the thyroid, because of the overlyng clavicular heads. In patients with long, slender necks who are able to hiperextend their necks maximally, the caudal extent of the gotier may not be visualized ultrasonographically if a large multinodular goiter with substernal extension is present. In large goiters, lower-frecquency transducers must by used because of the depth of the field of view, and CT examination may provide better resolution of the enlarged gland (1,2,3). An adjacent nodule, such as a limph node or parathyroid adenoma, may appear as an intrathyroid mass, but a thin hyperechoic rim of fat usually separates the thyroid and the mass. Parathyroid glands can be intrathyroidal in a small number of ectopic cases.

NODULAR THYROID DISEASE

Nodular thyroid disease is a lesion of the thyroid gland most commonly encountered ultrasonographically. Epidemiologic studies have estimated that between 4% and 7% of the adult population have palpable thyroid nodules, with women affected more frecquently that men (5,6). Thyroid cancer is rare, however, the annual detection rate of clinically significant thyroid cancer in the general population is only 0,004%. In a patient with a solitary thyroid nodule, the challenge for imaging is to distinguish the few clinically significant malignant masses from the benign masses, that is, to identify those for whom surgical excision is indicated.

Benign nodules

Most thyroid "nodules" are not true neoplasms but rather benign growths caused by cycles of hyperplasia and involution of underlying thyroid tissue. They are called *hypertrophic* nodules. This results in the fusion of regions of colloid-filled follicles and parenchyma to form what are known as benign adenomatous or colloid nodules. Cystic components develop from hemorrhage or necrosis as the nodule enlarges (7,8) (fig. 1, 2).

Follicular *adenomas* are true thyroid neoplasms. They are much less common than benign hyperplasic lesions described earlier, representing only 5% to 10% of all nodular diseases of the thyroid (3). An adenoma is encapsulated completely by fibrous tissue and is not believed to have malignant potential. Because their cytological features are indistinguishable from those of follicular carcinomas, adenomas are considered surgical lesions and are either removed or, rarely, ablated with alcohol injection. Most adenomas are "cold" nodules on scintigraphy, demonstrating low radioiodine uptake and mimicking cancer (fig. 2). Toxic adenomas are those that become insensitive to thyroid-stimulating hormone.

Typical benign nodules are well-marginated, mostly cystic masses that almost always contained internal debris. Most thyroid"cysts" are not epithelial-lined simple cysts but degenerated colloid nodules or adenomas. Cystic lesions with solid components, such as mural nodules, are usually benign, but they are malignant in about 14% of patients. Fluid-flied levels can be seen. In multiloculated benign cystic lesions, internal septa may be thickened but should be devoid of vascular flow.

The overlap in the ultrasonographic appearances of benign and malignant nodules can be considerable. Some malignant nodules can have features that usually are associated with benign disease, such as internal cystic components (9,10,11). Color-flow Doppler imaging has been applied to the evaluation of thyroid nodules. The presence of rim vascularity may help in detecting a subtle thyroid mass, but color-flow Doppler imaging generally has not proved useful characterizing the mass as benign or malignant. Solbiati et al. (3) stated that hypervascularity is seen in more than 90% of cases of papillary cancer. Shimamoto et al. (12), however, found no correlation between pathologic findings and either the presence or amount of internal flow. Color-flow Doppler patterns depended more on lesion size than on histological features.

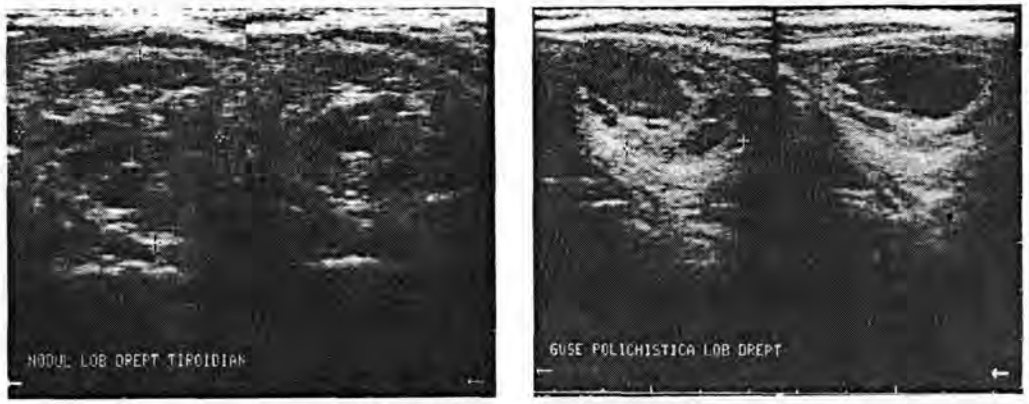


Fig. 1. Heterogeneous cystic tumors

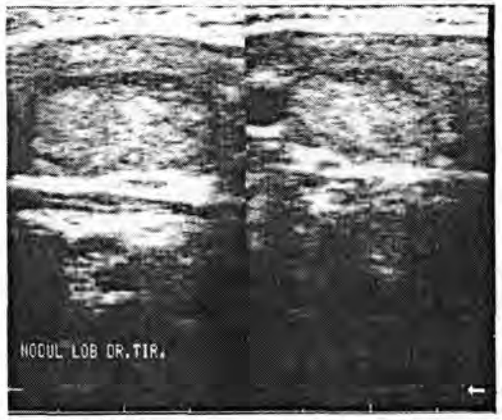


Fig. 2. Adenoma - homogenous hyperechogenous nodule well defined with hypoechogenous peripheral ring

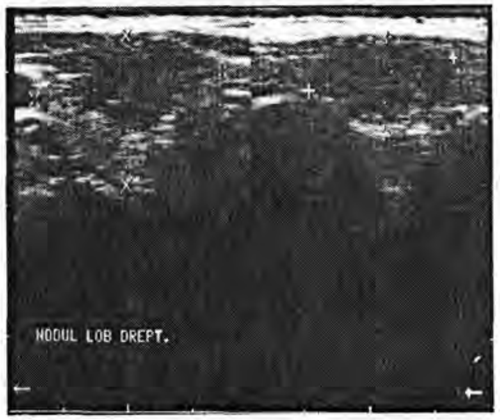


Fig. 3. Papillary cancer - hypoecogenous nodule, not well defined with nonspecific ultrasound aspect. Difficult differential diagnosis between adenoma and carcinoma

Malignant nodules

The four pathologic types of thyroid malignancy are papillary, follicular, medullar and anaplastic. Whereas histological tumor type is most important prognostically, tumors with cervical or distant metastases or with mass fixation have a poorer prognosis.

Papillary cancer makes up about 80% of the cases of thyroid cancer (9,10). The ultrasonographic appearance is variable, but is almost always a mass of low echogenicity (fig. 3). Internal punctuate shadowing calcifications are a common and specific finding. The tumor is often multicentric (3,11). Regional lymphatic spread occurs, and ultrasonography can detect large or abnormal cervical nodes. Distant metastases are rare (2% to 3% of patients).

Follicular cancer is a slow-growing type of malignancy that represents about 5% to 10% of cases of thyroid cancer. Because it is often isoechoic with the adjacent normal parenchyma, and because it has a high association with multinodular goiter, follicular cancer is the most difficult type to detect with ultrasonography (3). It is usually a single focus and may be partially encapsulated. At microscopic examination, however, the tumor is characterized by either

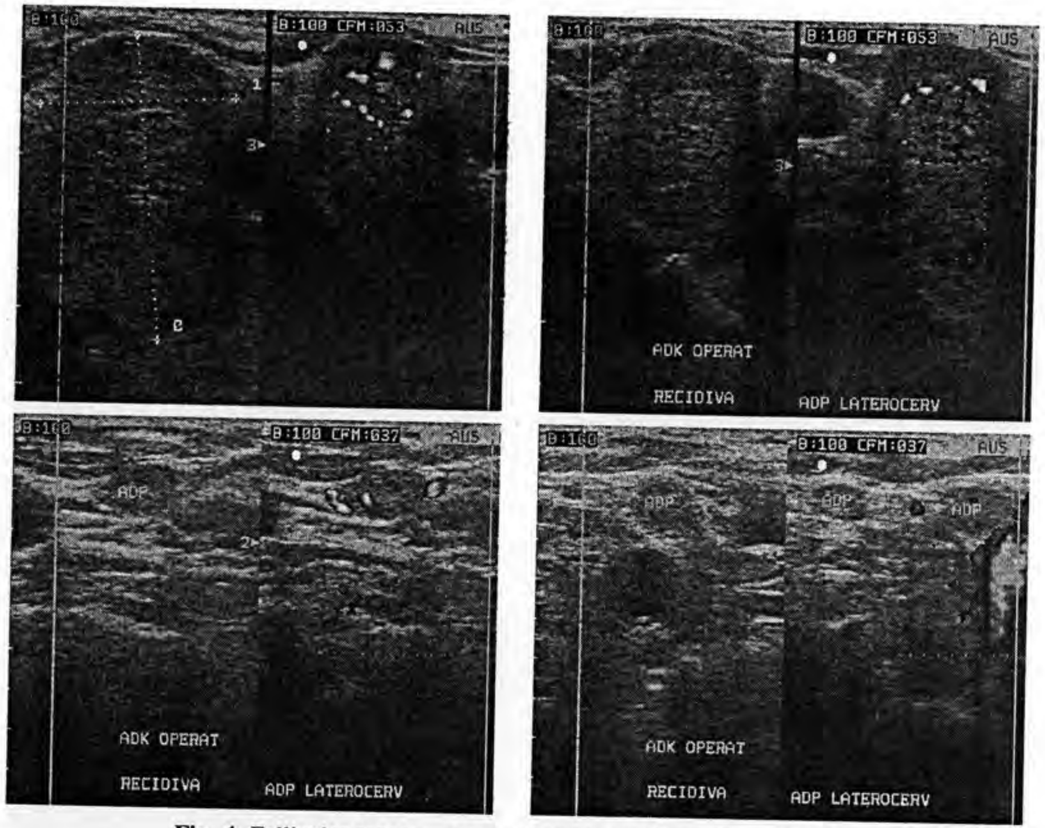


Fig. 4. Follicular cancer – recurrent tumor, malignant lymph nodes

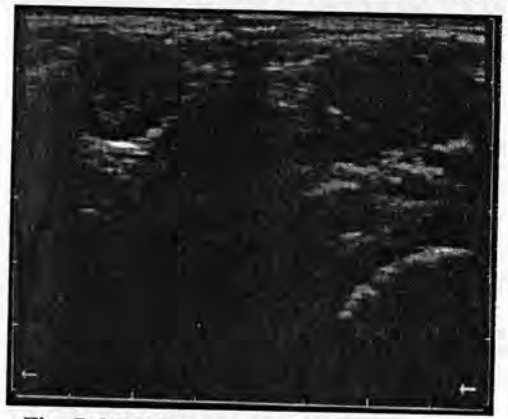


Fig. 5. Medullary cancer – hypoechogenous invasive nodule

capsular or vascular invasion, witch distinguishes it from a benign follicular adenoma (fig. 4). Hemorrhages, cysts, and necrotic areas are frequently present. Hematogenous spread after vessel invasion is characteristic, both to the lung and bones. Lymphatic dissemination is rare.

Medullary cancer arises from parafollicular neuroendocrine C cells and represents about 5% of cancer cases. It may be bilateral and familial in 10% to 20% of patients, associated with multiple endocrine neoplasic syndromes. Medullary carcinoma may be seen on an ultrasonographic examination as a discrete tumor in one thyroid lobe (usually the sporadic type) or as numerous nodules involving both lobes (the more usual familial presentation). Focal hemorrhage or necrosis is possible. Coarsely calcified amyloid deposits and surrounding reactive fibrosis is often seen in both the primary and metastatic tumor sites (8). These central calcifications and hyperechoic reactive materials in the hypoechoic mass (fig. 5) give many medullary tumors a characteristic ultrasonographic appearance.

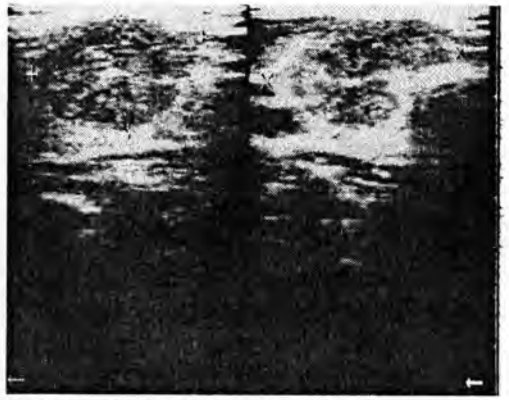


Fig. 6. Heterogenous not well define nodule

Highly malignant undifferentiated or *anaplastic* carcinoma is a fat-growing dedifferentiated tumor that is seen typically in the elderly. Ultrasound is not always indicated, but it shows an inhomogeneous, hypoechoic, invasive, solid mass (fig. 6). The tumor is locally aggressive, invasive, and often inoperable at the time of presentation.

Most thyroid cancer is solid and hypoechoic, at times with irregular margins. A given hypoechoic nodule, however, is more likely to be benign than malignant because the prevalence of benign nodules is higher in the general population. Some thyroid carcinomas, including 60% of cases of follicular cancer, are isoechoic with the surrounding parenchyma. Hyperechoic malignant lesions are rare (3,4,5,6,7,8,9,10, 11,12,13,14,15).

Ultrasound has similar limitations in precisely defining the nature of a thyroid nodule, altrough a careful analysis of the underlying ultrasonographic feature of a thyroid nodule may strongly suggest a benign or malignant nature. The most direct method of thyroid nodule evaluation is to perform FNA either with or without ultrasound guidace, for cytologic analysis. This procedure has a high acuracy rate and a low complication rate. It has proved to be more accurate and cost-effective than thyroid imaging studies. The use of this technique is a define method of thyroid nodule evaluation if a trained cytopathologist is available for interpretation of the biopsy specimens.

Non-Hodgkin's lymphoma and, less commonly, Hodgkin's lymphoma may arise in the thyroid. Most lymphomas are diagnosed in the setting of chronic (Hashimoto's) thyroiditis (16).

Postoperative follow-up of thyroid tumors

Ultrasound is important evaluating thyroid bed tumor recurrence and local metastases postoperatively. Ultrasonography is convenient for follow-up of patients who take thyroid-suppressing medications because radionuclide imaging may require that patients not take medication for up to 6 weeks in preparation for the examination. Most thyroid neoplasms commonly recur after operation or metastasize to the ipsilateral internal jugular chain nodes. Recurrences generally appear in these regions as nodular masses of flow echogenicity. FNA guided by ultrasound is commonly used to confirm suspected recurrence or local metastases postoperatively (fig. 7).

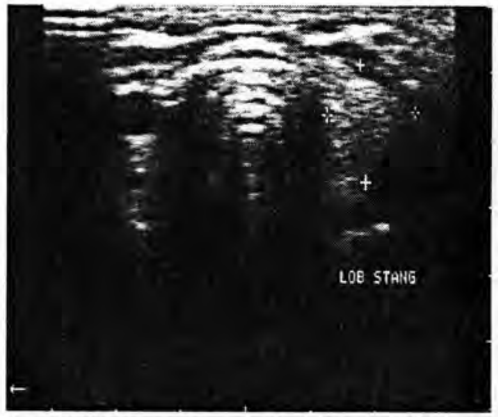


Fig. 7. Postoperatory residual left thyroid tissue evaluation

Multiple thyroid nodules

Multinodular or adenomatous goiter affects women three times more frequently than men. The clinical approach to a multinodular thyroid has been to evaluate for and to focus on a dominant or noncharacteristic nodule. On ultrasound examination, the enlarged and asymmetric gland usually contains multiple solid nodules 1 to 4 cm large (fig. 8).

Coarse calcifications may be present, as may areas of hemorrhage or necrosis. A solitary nodule found on clinical or scintigraphic examination has been considered more likely to be neoplastic than multiple nodules (4). FNA is directed to the more suspicious-looking nodule. A palpable or dominant nodule should particularly be suspect.

Incidental (non palpable) thyroid nodules

The ability of ultrasonography to detect small no palpable thyroid nodules is unsurpassed by other imaging method. Solid nodules as small as 3 mm and cystic nodules as small as 2 mm can be visualized. On routine clinical examination, from 4% to 7% of symptomless patients have palpable nodules. A higher prevalence (about 40%) of ultrasonographically visualized thyroid nodules exists in the general population (15,16). In an autopsy study, 49% of patients with clinically normal thyroids gland had one or more grossly visible nodules (14). The prevalence of thyroid malignancy reported in the same ultrasonographic and autopsy study was low (between 2% and 4%).

If the incidentally discovered nodule is small (less then 1 cm) and the cystic or primarily cystic containing debris (fig. 9), then it can probably be safely ignored. If the nodule is solid, then follow-up ultrasound examination or follow-up clinical palpation of the neck at the patient's next physical examination can be performed. At that time, if the nodule has grown to the extend that it is palpable clinically; biopsy can be performed, guided by palpation. If the biopsy results prove that the nodule is malignant, it then can be removed without compromising excellent long-term survival in most cases.

DIFFUSE THYROID DISEASE

Worldwide, the most common cause of diffuse thyroid hyperplasia with gland enlargement (goiter) is inadequate iodine ingestion. Here, the most commonly encountered diffuse thyroid diseases are chronic (Hashimoto's) thyroiditis and Graves' disease (diffuse toxic goiter). Ultrasonography is able to evaluate the increased volume of the thyroid gland, disease extent, and any surrounding adenopathy. Visualization of a thyroid isthmus thicker than a few millimeters suggests a diffusely enlarged gland. Ultrasonography is the most accurate method for calculating thyroid volume, witch is important in the diagnosis of goiter and in determining the dose of 131I-radionuclide to be administered in thyreotoxicosis (13).

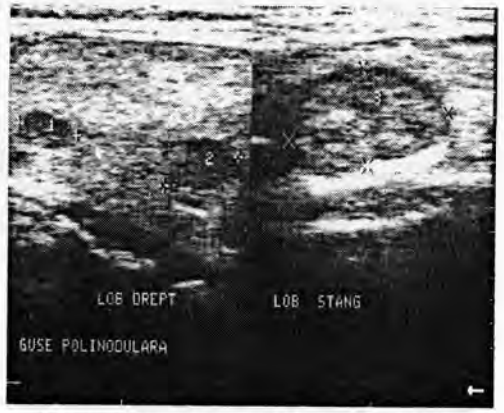


Fig. 8. Voluminous goiter – multinodular structure

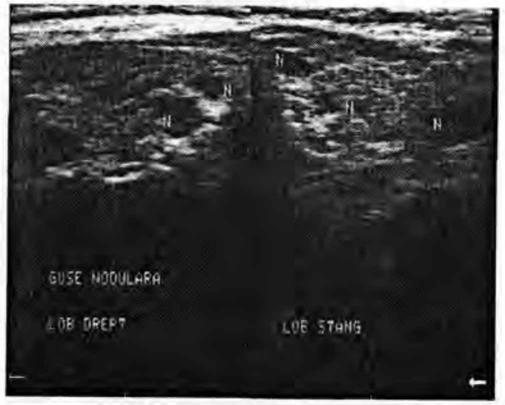


Fig. 9. Multimicronodular structure

In patients with diffuse thyroid parenchymal disease, such as thyroiditis, it may be difficult to recognize the presence of subtle changes in parenchimyal echotexture because of the lack of adjacent parenchymal organs that could serve as reference organs of standard echogenicity (fig. 10).

Graves' disease is an autoimmune disorder characterized by thireotoxicosis. It is the most frequent cause of hyperthyroidism. Ultrasonographically, Graves' disease usually produces a diffusely hypoechoic thyroid texture, with accompanying contour lobulation but without palpable nodules (13). A characteristic increase in vascular flow in the thyroid is present on color-flow Doppler examination, both in systole and diastole, leading to the known term as *thyroid inferno*. Spectral Doppler examination demonstrates evidence of increased flow velocities (50 to 120 cm/sec) and arteriovenous shunts (17,18).

We studied the utility of color Doppler ultrasonography in patients with *subacute thyroiditis (SAT)*, with painful goiter and thyrotoxicosis. They underwent color Doppler ultrasonography during the acute and recovery stages of the disease. Thyroid vascularization in these patients was compared with that of untreated patients with Graves' disease and control subjects.

During the acute stage of sub acute thyroiditis, color Doppler ultrasonography showed low echogenicity without increased tissue vascularity in the affected swollen thyroid. In the recovery stage, color Doppler ultrasonography showed isoechogenicity with slightly increased vascularization (19). Vascularization became normal at 1 year follow-up time.

In contrast, marked by increased vascularization was observed in patients with untreated Graves' disease. Color Doppler ultrasonography showed clear differences between SAT and Graves' disease patients. Vascularity was significantly correlated with serum free thyroxine (FT4) and thyrotropin (TSH) concentrations in the recovery stage (3 months after the initial ultrasonography).

Color Doppler ultrasonography accurately visualized lesions without increased vascularity in the acute stage of SAT and

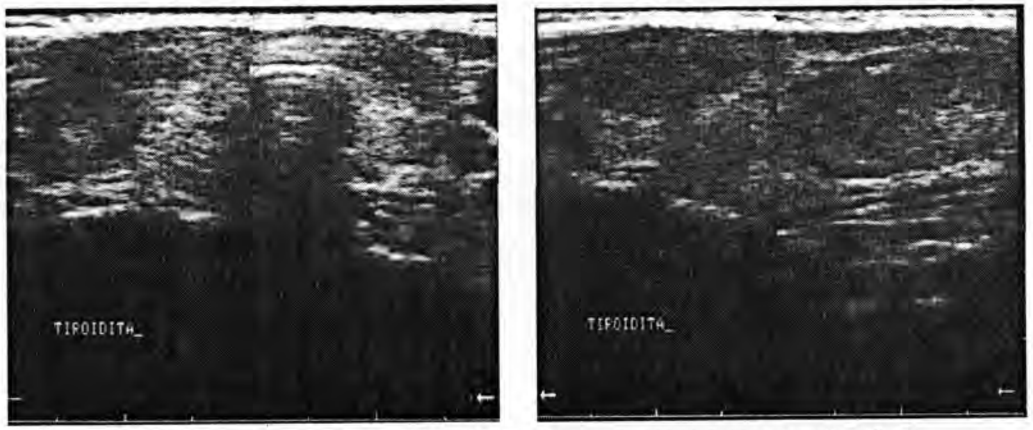


Fig. 10. Acute and sub acute thyroiditis – hypoecogenous area not well defined

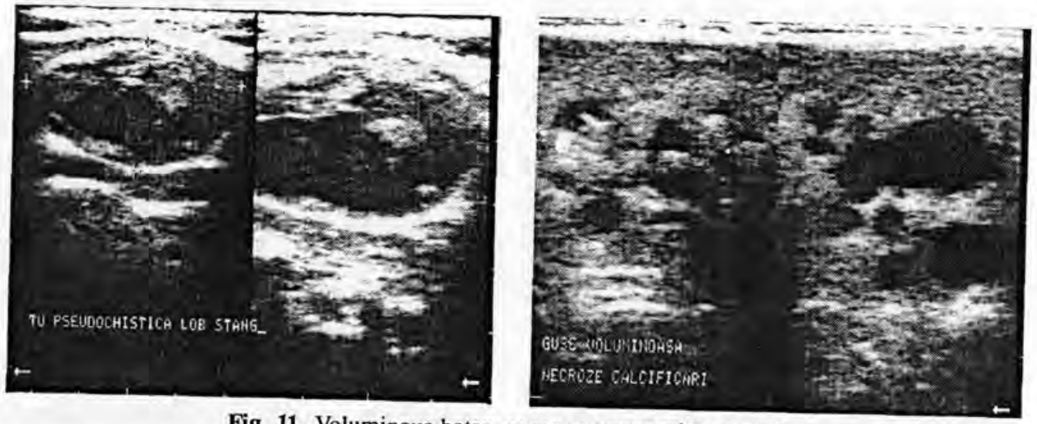


Fig. 11. Voluminous heterogeneous tumor with necrosis

lesions of slightly increased vascularity in the recovery stage. Color Doppler ultrasonography may be a useful, noninvasive, and a rapid method for differentiating SAT from Graves' disease and for evaluating and monitoring the location and activity of lesions in SAT.

De Quervain's sub acute nonsuppurative thyroiditis is well characterized clinically: there usually is pain in the region of the thyroid due to local pressure. Typically, the patient feels generally ill with fever. Ultrasound devices with 7 and 12 MHz ultrasound transducers and modern technology (harmonic imaging, panorama imaging and sensitive color Doppler units with standardized instrument settings) could be used. The structure of the thyroid is generally inhomogeneous: the hypoechoic to nonechoic areas corresponded to the inflamed areas (fig. 11). An alteration in the morphology and topographic distribution was observed in the course of the illness. Normal or slightly increased vascularisation in the echogenically "healthy" regions of the thyroid are usual found in color Doppler sonography. The peak systolic velocity (PSV) in the afferent arteries (superior and inferior thyroid arteries) are in the normal range (< 40 cm/s). The hypoechoic/nonechoic map-like areas showed a reduction or complete absence of blood flow. De Quervain's sub acute thyroiditis can be conclusively diagnosed by sonography in more than 90 % of cases based on the history, typical clinical features and clinical test parameters indicating signs of inflammation. Color Doppler sonography can be useful in differential diagnosis of unclear cases (19).

Chronic lymphocytic (Hashimoto's) thyroiditis is the most common form of thyroiditis. Multiple ill-defined hypoechoic areas separated by thickened fibrous strands give a coarse but overall homogenous thyroid echotexture, which is generally hypoechoic in comparison with a normal thyroid. No normal parenchyma is identified. Discrete thyroid nodules and adjacent adenopathy are encountered less commonly. Color-flow Doppler imaging usually demonstrates increased vascularity. End-stage disease may show a fibrotic gland that is small, ill-defined, and heterogeneous.

As advanced in ultrasonography, Szopinsky et al. determined in an original prospective study the impact of tissue harmonic imaging on visualization of the thyroid and gray scale contrast between thyroid nodules and adjacent thyroid parenchyma. The fundamental frequency and tissue harmonic images were obtained on a scanner with a wideband 7.5-MHz linear probe. Tissue harmonic imaging improved the gray scale contrast between thyroid nodules and adjacent thyroid parenchyma in 78.4% of cases. The overall conspicuity and border definition were improved or equal in the harmonic mode for most lesions (17).

CONCLUSION

The echography of the thyroid gland is a non-invasive and simple method without contraindications. The method is reliable, inexpensive and of high diagnostic efficiency. The structural information provided by the ultrasound technique complements the results of laboratory tests and other in-vivo techniques. Normal echogenicity can be observed in health persons as well as in diffuse goiters. An echofree area with enhanced echogenicity is a typical sonogram of a cystic structure. Circumscript enhanced echogenicity is usually due to a benign lesion. Areas of diminished echogenicity may be benign or malignant. In patients with Graves' disease or patients suffering from thyroiditis, diffuse diminished echogenicity is found in a high percentage.

Complementary CT of thyroid masses allows an exact measurement of the volume of the organ to be made together with its retrosternal parts. CT examinations can locate the spread into the frontal and posterior mediastinum, thus providing optimal operative access to retrosternal goiters. It is not possible to differentiate between malignant tumors or benign masses, if there is no infiltration into the surrounding organs. Also hyperthyroidism and thyreoiditis cannot be differentiated.

In our opinion ultrasound examinations should immediately follow the patient's history and physical examination. Additional in-vivo methods should be performed according to the specified problems.

REFERENCES

1. Hopkins CR, Reading CC. Thyroid and parathyroid imaging. *Semin Ultrasound CT MR* 1995; 16: 279.
2. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR et al. Thyroid incidentalomas: prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1838.
3. Solbiati L, Livraghi T, Ballarati E et al. Thyroid gland. In: Solbiati L, Rizzatto G eds. *Ultrsound of superficial structures: high frequency, Doppler and interventional procedures.* New York: Churchill Livingstone, 1995, 49.
4. Price DC. Radioisotopic evaluation of the thyroid and parathyroids. *Radiol Clin N Am* 1993; 31: 991.
5. Mazzaferri EL. Thyroid cancer in thyroid nodules: finding a needle in the haystack. *Am J Med* 1992; 93: 359.
6. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 1993; 118: 282.
7. Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid nodules: advantages, limitations, and effect. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 44.
8. Gooding GA. Sonography of the thyroid and parathyroid. *Radiol Clin N Am* 1992; 185: 125
9. Takashima S, Matsuzuka F, Nagareda T et al. Thyroid nodules associated with Hashimoto thyroiditis: assessment with US. *Radiol* 1992; 185: 125.
10. Solbiati S, Cioffi V, Ballarati E. Ultrasonography of the neck. *Diagn Imaging* 1995; 17: 62.
11. Reading CC. Sonography guides biopsy and therapy in the neck. *Diagn Imaging* 1996; 17: 62.
12. Shimamoto K, Endo T, Ishigaki T et al. Thyroid nodules: evaluation with color Doppler ultrasonography. *J Ultrasound Med* 1993; 12: 673.
13. Kerr L. High-resolution thyroid ultrasound: the value of color Doppler. *Ultrasound Quarterly* 1994; 12: 21.

14. Brkljacic B, Cuk V, Tomic-Brzac H et al. Ultrasonic evaluation of benign and malignant nodules in ehographically multinodular thyroids. *J Clin Ultrasound* 1994 ; 22 : 71.
15. Funari M, Campos Z, Gooding GA et al. MRI and ultrasound detection of asymtomatic thzroid nodules in hyperparathyroism. *J Comput Assist Tomogr* 1992 ; 16 : 615.
16. Bruneton JN, Balu-Maestro C, Marcy PY et al. Very high frecquency (13 Mhz) ultrasonographic examination of the normal neck : detection of normal lymph nodes and thyroid nodules. *J Ultrasound Med* 1994 ; 13 : 87.
17. Szopinski KT, Wysocki M, Pajk MA, Slapa RZ, Jakubowski W, Szopinska M. Tissue Harmonic Imaging of Thyroid Nodules - Initial Experience. *J Ultrasound Med* 22 : 5-12, 0278-4207.
18. Hiromatsu Y, Ishibashi M, Miyake I et al. Color Doppler ultrasonography in patients with subacute thyroiditis. *Thyroid* 1999 ; 9 (12) : 1189-1193.
19. Kunz A, Blank W, Braun B. De Quervain's subacute thyroiditis — colour Doppler sonography findings. *Ultraschall Med* 2005 ; 26 (2) : 102-106.
20. Pfannenstiel P, Baew-Christow T. Roentgen computer tomography and sonography in thyroid gland diagnosis. *Zentralbl Chir* 1985 ; 110 (18) : 1105-1114.

NOUTĂŢI

CALCIFICĂRILE ARTERELOR CORONARE LA COPIII CU BOLI RENALE TERMINALE

Calcificările arterelor coronare sunt frecvente la adulţii cu boli renale terminale, dar nu se cunoaşte prevalenţa şi severitatea acestora la copii. Autorii au folosit tomografia computerizată spirală multidetector, ecocardiografia şi ecografia carotidiană şi brahială de rezoluţie înaltă pentru a evidenţia prezenţa calcificărilor coronariene şi factorii predispozanţi ai acestora la 53 copii cu boală renală terminală (15 pacienţi cu hemodializă [HD], 24 pacienţi cu dializă peritoneală [DP] şi 14 pacienţi cu transplant renal [TR]). Calcificările arterelor coronare erau prezente la 15% dintre pacienţi (3 pacienţi cu HD, 3 pacienţi cu DP, 2 pacienţi cu TR). Vârsta medie a pacienţilor cu calcificări coronariene a fost de 16,4 ani (cu limite între 11,0 şi 21,2 ani), iar scorul median al calcificărilor coronariene a fost 101,3, cu variaţii între 8,5 şi 4332, utilizând metoda Agatstone. Pacienţii cu calcificări ale arterelor coronare au prezentat o durată mai mare a dializei totale, niveluri mai mari ale fosforului seric, ale produsului Ca x P, ale hormonului paratiroidian, al nivelului de vitamină B_{12}, al cacitriolului, al calciului total precum şi ale fracţiilor care leagă fosforul şi scăderea nivelului de hemoglobină. Îngroşarea sistolică a septului interventricular a fost semnificativ mai mare, grosimea relativă a peretelui a fost moderat crescută , iar dilatările dependente de endoteliu - flux mediate au fost scăzute, dar fără a fi statistic semnificative. Analiza regresiei logistice a arătat că fosforul seric şi expunerea repetată la calciu care conţine molecule ce leagă fosforul au fost cei mai importanţi predictori independenţi pentru dezvoltarea calcificărilor coronariene. Aceste rezultate arată că adolescenţii şi copiii cu boală renală terminală pot avea calcificări coronariene. În concluzie, afectarea metabolismului ionilor bivalenţi are un rol mai important decât ateroscleroza în formarea calcificărilor arterelor coronare la acestă grupă de vârstă. În special în ţările în care nu există posibilitatea de a reduce durata dializei totale, datorită numărului scăzut de pacienţi cu transplant renal, este important să se utilizeze soluţii de dializă cu conţinut scăzut în calciu, să se realizeze un control mai bun al hiperfosfatemiei şi să se optimizeze terapia cu vitamina D la copiii cu boală renală în fază terminală (Civilibal M, Caliskan S, Adaletli I et al. Coronary artery calcifications in children with end-stage renal disease. *Ped Nephrol* 2006 ; 10 (21) : 1426-1433).

Mihaela Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 3

SINDROMUL LIPODISTROFIC LA PACIENŢII INFECTAŢI HIV - ELEMENTE CLINICE ŞI DE DIAGNOSTIC

A. Streinu-Cercel[1], Daniela Adriana Ion[2], Laura Ioana Chivu[2], R.D. Chivu[2]
Institutul de Boli Infecţioase "Prof. Dr. Matei Balş"
1 Catedra de Boli Infecţioase
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Carol Davila" Bucureşti
Facultatea de Medicină
2 Disciplina de Fiziopatologie

LIPODYSTROPHY SYNDROME IN HIV-INFECTED PATIENTS. CLINICAL AND DIAGNOSTIC FEATURES (Abstract) : After the introduction of HAART (Highly Active Anti-Retroviral Therapy) in patients infected with HIV, a new syndrome - Lipodystrophy syndrome - has been described, in 1998. Lipodystrophy syndrome in patients with HIV infection comprises several conditions : lipoatrophy, lipohypertrophy, mixed syndrome (lipoatrophy and lipohypertrophy), often associated with dyslipidemia and insulin resistance. Lipoatrophy and lipohypertrophy can occur independently, being associated with different constellations of host, disease and drug risk factors. Until a working clinical definition on HIV-related Lipodystrophy syndrome is developed, it will be difficult to monitor patients and compare studies, because, at present, investigators, clinicians and patients have different working definitions. **Key-words** : HIV, HAART, LIPODYSTROPHY, LIPOATROPHY, LIPOHYPERTROPHY

Descris pentru prima oară în 1998 de Carr A. în revista *AIDS* (1), sindromul lipodistrofic la pacienţii infectaţi cu HIV nu este până în prezent bine definit, diverse grupuri de cercetare lucrând cu definiţii diferite. Lipsa unei definiţii unanim acceptate şi folosite a sindromului, creează dificultăţi în monitorizarea pacienţilor, dar mai ales în compararea statistică a studiilor efectuate, afectând concluziile legate de patogenia şi intervenţia terapeutică. De aceea, până în prezent nu există ghiduri de diagnostic, prevenţie şi tratament ale acestei afecţiuni.

Prevalenţa acestui sindrom este de asemenea necunoscută, fiind raportată în funcţie de studiu între 20% şi 80%. Această diferenţă se datorează modului de definire a sindromului (bazată doar pe examinare fizică şi auto-examinare sau pe metode obiective).

În 1998, într-un studiu publicat în *The New England Journal of Medicine* (2) se raporta, ca urmare a introducerii terapiei HAART (Highly Active AntiRetroviral Therapy), o scădere importantă a mortalităţii determinată de HIV şi scăderea incidenţei infecţiilor oportuniste la pacienţii infectaţi cu HIV.

Terapia antiretrovirală se împarte în patru categorii în funcţie de mecanismul farmacologic de acţiune : inhibitorii nucleozidici de revers transcriptază, inhibitorii non-nucleozidici de revers transcriptază, inhibitori de protează şi inhibitori de fuziune. Pentru o reducere cât mai importantă a replicării HIV se folosesc combinaţii de trei sau mai multe antiretrovirale din două sau mai multe categorii farmacologice, aceste combinaţii fiind cunoscute ca regim HAART.

În acelaşi an, 1998, studiul publicat în revista *AIDS* de Carr A. descrie un nou sindrom, sindromul lipodistrofic, ca fiind asociat terapiei HAART, creând în lumea medicală îngrijorarea legată de o posibilă creştere a complicaţiilor cardiovasculare la pacienţii cu acest sindrom, datorită modificărilor apărute în metabolismul lipidic (3).

În plus faţă de posibilele riscuri legate de mortalitatea cardiovasculara, o altă problemă asociată acestui sindrom este cea de natură psihologică, modificările morfologice ce apar in cadrul sindromului lipodistrofic fiind percepute de pacienţi ca stigmatizante, ceea ce poate determina scăderea complianţei la terapia HAART (4).

Modificările fizice asociate lipodistrofiei (mai ale lipoatrofia facială) pot revela celor din jur statutul de infecţie cu HIV al pacientului, ceea ce poate avea consecinţe negative asupra relaţiilor personale şi profesionale ale acestuia.

Într-un studiu publicat în 2002, doua treimi din adulţii infectaţi cu HIV au declarat că ar prefera să piardă cel puţin un an din viaţă, decât să-l câştige prin folosirea terapiei HAART şi să dezvolte concomitent sindromul lipodistrofic (5).

În diferite studii, noţiunii de sindrom lipodistrofic i-au fost asociate diferite fenotipuri (6):

- prezenţa lipoatrofiei, noţiunea fiind definită ca pierderea ţesutului adipos de la nivelul feţei, membrelor superioare, inferioare şi regiunii gluteale; acesta modificare este însoţită de aspectul mai proeminent al venelor de la nivelul membrelor inferioare, ridicând în unele situaţii diagnosticul greşit de varice venoase.
- prezenţa lipohipertrofiei, noţiunea fiind definită ca acumularea de ţesut adipos la nivelul abdomenului, sânilor şi regiunii cervicale dorsale;
- prezenţa sindromului mixt, lipoatrofie cu lipohipertrofie;
- lipomatoză izolată, în orice regiune a corpului.

Lipoatrofia nu trebuie confundată cu sindromul de emaciere întâlnit la pacienţii infectaţi HIV aflaţi în stadiul SIDA categoria C conform CDC, care este reprezentat de o pierdere generală atât a ţesutului adipos cât şi al celui muscular.

Lipoatrofia sau lipohipertrofia de cele mai multe ori se asociază cu dislipidemie şi/sau insulinorezistenţă, şi mai puţin frecvent cu diabet zaharat tip 2 (7,8).

Modificările metabolice pot preceda modificările fizice (9).

Dislipidemia descrisă la aceşti pacienţi pare să aibă aceleaşi caractere cu cea descrisă la pacienţii cu sindrom metabolic, modificările în profilul lipoproteic fiind cele asociate în populaţia generală cu creşterea riscului de ateroscleroză (creşterea nivelului plasmatic de acizi graşi liberi, scăderea HDL-colesterolului).

Studierea sindromului lipodistrofic la pacienţii cu infecţie HIV şi a insulinorezistenţei periferice asociate poate aduce noi elemente cu privire la mecanismele patogenice generale ale insulinorezistenţei, elemente de mare importanţa în prezent ţinând cont de contextul actual al epidemiei de sindrom metabolic şi diabet zaharat tip 2.

Sindromul lipodistrofic la pacienţii infectaţi HIV este un model de insulinorezistenţa periferică datorată incapacităţii ţesutului adipos lipoatrofic şi/sau cu lipohipertrofie viscerală de a stoca trigliceridele, ceea ce conduce la creşterea nivelului plasmatic de acizi graşi liberi. Creşterea nivelului plasmatic al acizilor graşi liberi va conduce la creşterea nivelului intracelular al acizilor graşi la nivelul celulei musculare şi celulei hepatice ceea ce are ca efect instalarea insulinorezistenţei periferice (10,11).

Până în prezent, lipoatrofia este asociată statistic cu următorii factori de risc (12,13, 14,15,16,17):

- folosirea în terapia HIV a analogilor nucleozidici si nucleotidici (INRT – inhibitorii nucleozidici de revers transcriptază);
- durata terapiei;
- prezenţa markerilor de severitate a bolii – scăderea numărului limfocitelor CD4 şi a procentului acestora din totalul limfocitelor, determinarea ARNm HIV;
- vârsta înaintată.

Până în prezent, lipohipertrofia este asociată statistic cu următorii factori de risc (14,17,18,19,20):

- folosirea în terapia HIV a inhibitorilor de protează;
- durata terapiei;
- prezenţa markerilor de severitate a bolii – scăderea numărului limfocitelor CD4 şi a procentului acestora din totalul limfocitelor, determinarea ARNm HIV.

Ţinând cont de necesitatea stabilirii unor criterii diagnostice unanim acceptate, în 2003 s-a publicat în *The Lancet* un studiu caz-control, ce a avut drept scop stabilirea unor criterii obiective pentru definirea sindromului lipodistrofic la pacienţii infectaţi HIV (21).

În mod similar, folosind ample studii caz-control, s-a procedat pentru definirea mai multor sindroame imunologice de etiologie necunoscută, ca lupusul eritematos sistemic sau artrita reumatoidă, care, în prezent, sunt diagnosticate pe baza unui număr minim de modificări clinice şi paraclinice (22,23).

În urma studiului s-a definit un model cu sensibilitate 79% (95% CI, 70-85%) şi specificitate 80% (95%CI, 71-87%), care a fost recomandat să fie folosit pentru definirea sindromului lipodistrofic în scopuri de cercetare.

Modelul conţine următoarele variabile (21):

- sexul pacientului;
- durata infecţiei HIV;
- stadiul de infecţie HIV;
- raportul talie / şold;
- raportul dintre ţesutul adipos de la nivelul trunchiului şi ţesutul adipos de la nivel periferic, apreciat prin examen DXA (Dual X-ray Absorptiometry);
- raportul dintre ţesutul adipos intraabdominal şi ţesutul adipos extraabdominal, apreciat prin examen computer-tomografic;
- procentul de ţesut adipos de la nivelul membrelor inferioare, apreciat prin examen DXA;
- deficitul anionic (*anionic gap*);
- nivelul seric al HDL-colesterolului.

Pentru fiecare variabilă s-a stabilit un scor, în urma unui algoritm de calcul obţinându-se scorul final al lipodistrofiei la pacientul investigat.

Sexul feminin, vârsta peste 40 de ani, durata infecţiei HIV peste patru ani, creşterea raportului între ţesutul adipos visceral şi cel subcutanat, creşterea raportului talie-şold, creşterea raportului între ţesutul adipos troncular şi ţesutul adipos de la nivelul membrelor, scăderea HDL colesterol, creşterea deficitului anionic, prezenţa SIDA stadiul C conform clasificării CDC sunt elemente de risc crescut pentru prezenţa sindromului lipodistrofic.

Ţinând cont de complexitatea metodelor de investigare necesare şi de necesitatea obţinerii valorilor tuturor variabilelor într-un interval de maxim 8 săptămâni de la debutul investigaţiilor, acest model de definire a sindromului nu poate fi folosit decât în scopuri de cercetare. Modelul prezentat mai sus nu se aplică persoanelor sub 18 ani.

Pentru scopuri clinice, au fost propuse alte 2 modele, mai simple, dar cu specificitate şi sensibilitate mai reduse.

Un model, cu sensibilitate 73% şi specificitate 71%, se bazează pe variabilele vârstă, sex, durata infecţiei HIV, stadiul clinic al infecţiei HIV, raportul talie/şold, anionic gap, nivelul plasmatic al lactatului, HDL-colesterolului, LDL-colesterolului şi trigliceridelor.

Celălalt model, cu sensibilitate 75% şi

specificitate 60%, ia în calcul vârsta, durata infecţiei HIV, stadiul clinic al infecţiei HIV, modificarea numărului limfocitelor CD4 de la diagnosticarea bolii până în prezent, circumferinţa taliei.

Pentru aprecierea riscului cardiovascular la pacienţii infectaţi HIV înainte de începerea terapiei HAART se vor menţiona şi factorii generali de risc cardiovascular: fumat, hipertensiune arterială, obezitate, diabet zaharat tip 2, antecedentele heredocolaterale.

Înainte de iniţierea terapiei HAART sau atunci când se produc modificări ale combinaţiei HAART este recomandată evaluarea profilului lipidic (trigliceride, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol) şi a glicemiei a jeun. Această evaluare se va repeta în trei până la 6 luni de la iniţierea sau modificarea terapiei.

La copiii infectaţi cu HIV aflaţi în tratament HAART modificările definitorii pentru sindromul lipodistrofic (distribuţie anormală a ţesutului adipos, dislipidemie) au fost descrise doar după instalarea pubertăţii, vârsta de risc fiind între 10 şi 15 ani. Se pare că există o modificare fiziologică (încă insuficient cunoscută) asociată cu pubertatea şi care determină predispoziţia pentru dezvoltarea sindromului lipodistrofic la pacienţii copii trataţi cu HAART (24).

În august 2006 s-a descris la pacienţii de sex masculin infectaţi cu HIV trataţi cu inhibitori de protează (în momentul descrierii sau în antecedentele terapeutice) un nou fenotip de sindrom lipodistrofic, caracterizat de prezenţa unor benzi de ţesut adipos, simetrice, ce pornesc de la nivelul zonei mamare spre axilă, cu extindere posterioară, având o distribuţie circumferenţială. Pacienţii prezentaseră anterior lipohipertrofii în alte regiuni ale corpului. Acest exemplu dovedeşte caracterul dinamic al sindromului lipodistrofic (25).

Sindromul lipodistrofic la pacienţii infectaţi HIV este cea mai frecventă formă de lipodistrofie descrisă până acum. În general lipodistrofiile familiale sau dobândite sunt rare (26).

CONCLUZII

Până în prezent, nu există un test sau teste specifice pentru diagnosticarea sindromului lipodistrofic. Nu se cunoaşte dacă în realitate ceea ce defineşte ca sindrom lipodistrofic nu este de fapt o asociere de mai multe sindroame ce pot apare independent unele faţă de altele în contexte etiologice şi patogenice diferite. Sunt necesare studii viitoare pentru stabilirea mai exactă a definiţiei, patogeniei şi măsurilor de intervenţie terapeutică necesare fiecărui fenotip.

BIBLIOGRAFIE

1. Carr A, Samaras K, Burton S et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12: F51-F58.
2. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-860.
3. Maggi P, Serio G, Epifani G et al. Premature lesions of the carotid vessels in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors. *AIDS* 2000; 14: F123-F128.
4. Carrieri P, Cailleton V, Le Moinq V et al. The dynamic of adherence to highly active antiretroviral therapy: results from the French National APROCO cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28: 232-239.
5. Lenert LA, Feddersen M, Sturley A, Lee D. Adverse effects of medications and trade offs between length of life and quality of life in HIV. *Am J Med* 2002; 113: 229-232.

6. Safrin S, Grunfeld C. Fat distribution and metabolic changes in patients with HIV infection. *AIDS* 1999; 13: 2493-2505.
7. Periard D, Telenti A, Sudre P et al. Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors, The Swiss HIV Cohort Study. *Circulation* 1999; 100: 700-705.
8. Behrens G, Dejam A, Schmidt H et al. Impaired glucose tolerance, ß cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *AIDS* 1999; 13: F63-F70.
9. Martinez E, Gatell JM. Metabolic abnormalities and body fat redistribution in HIV-1 infected patients: the lipodystrophy syndrome. *Curr Opin Infect Dis* 1999; 12: 13-19.
10. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic Syndrome: Definition, pathophysiology and mechanisms. *Am Heart J* 2005; 149: 33-45.
11. Torriani M, Thomas BJ, Barlow RB et al. Increased intramyocellular lipid accumulation in HIV infected women with fat redistribution. *J Appl Physiol* 2006; 100: 609-614.
12. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I et al. A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long-term nucleoside analogue therapy. *AIDS* 1999; 13: 1659-1667.
13. Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA. A syndrome of lipoatrophy, lactic acidaemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *AIDS* 2000; 14: F25-F32.
14. Lichtenstein KA, Ward DJ, Moorman AC et al. Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population. *AIDS* 2001; 15: 1389-1398.
15. Heath KV, Hogg RS, Singer J, Chan KJ, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. Antiretroviral treatment patterns and incident HIV-associated morphologic and lipid abnormalities in a population-based cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30: 440-447.
16. Lichtenstein KA, Delaney KM, Armon C et al. Incidence of and risk factors for lipoatrophy (abnormal fat loss) in ambulatory HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32: 48-56.
17. Mallon PW, Miller J, Cooper DA, Carr A. Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1-infected men starting therapy. *AIDS* 2003; 17: 971-979.
18. Martinez E, Mocroft A, Garcia-Viejo MA et al. Risk of lipodystrophy in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. *Lancet* 2001; 357: 592-598.
19. Saves M, Raffi F, Capeau J et al. Factors related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with HIV infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1396-1405.
20. Van der Valk M, Gisolf EH, Reiss P et al. Increased risk of lipodystrophy when nucleoside analogues reverse transcriptase inhibitors are included with protease inhibtors in the treatement of HIV1 infection. *AIDS* 2001; 15: 847-855.
21. Carr A, Emery S, Law M et al. An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a case-control study. *Lancet* 2003; 361: 726-735.
22. Hyams KC. Developing case definitions for symptom-based conditions: the problem of specificity. *Epidemiol Rev* 1998; 20: 148-156.
23. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Developing guidelines. *BMJ* 1999; 318: 593-596.
24. Taylor P, Worell C, Steinberg M et al. Natural history of lipid abnormalities and fat redistribution among human immunodeficiency virus-infected children receiving long-term, protease inhibitor-containing, highly active antiretroviral therapy regimens. *Pediatrics* 2004; 114: 235-242.
25. Palella FJ Jr, Chmiel JS, Riddler SA et al. A novel pattern of lipoacumulation in HIV infected men. *JAMA* 2006; 296: 766-768.
26. Garg A. Lipodystrophies. *Am J Med* 2000; 108: 143-152.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 3

COMPUTER USE AND ADDICTION IN ROMANIAN CHILDREN AND TEENAGERS - AN OBSERVATIONAL STUDY

V. Chiriţă[1], Roxana Chiriţă[1], C. Ştefănescu[1], Gabriela Chele[1], M. Ilinca[2]
"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
School of Medicine
1 "Socola" University Hospital Iaşi
2 "Gh. Asachi" Technical University Iaşi

COMPUTER USE AND ADDICTION IN ROMANIAN CHILDREN AND TEENAGERS - AN OBSERVATIONAL STUDY (Abstract): The computer has provided some wonderful opportunities for our children. Although research on the effects of children's use of computers is still ambiguous, some initial indications of positive and negative effects are beginning to emerge. They commonly use computers for playing games, completing school assignments, email, and connecting to the Internet. This may sometimes come at the expense of other activities such as homework or normal social interchange. Although most children seem to naturally correct the problem, parents and educators must monitor the signs of misuse. Studies of general computer users suggest that some children's may experience psychological problems such as social isolation, depression, loneliness, and time mismanagement related to their computer use and failure at school. The purpose of this study is to investigate issues related to computer use by school students from 11 to 18 years old. The survey included a representative sample of 439 school students of ages 11 to 18. All of the students came from 3 gymnasium schools and 5 high schools of Iaşi, Romania. The students answered to a questionnaire comprising 34 questions related to computer activities. The children's parents answered to a second questionnaire with the same subject. Most questions supposed to rate on a scale the frequency of occurrence of a certain event or issue ; some questions solicited an open-answer or to choose an answer from a list. These were aimed at highlighting : 1. The frequency of computer use by the students ; 2. The interference of excessive use with school performance and social life ; 3. The identification of a possible computer addiction. The data was processed using the SPSS statistics software, version 11.0. Results show that the school students prefer to spend a considerable amount of time with their computers, over 3 hours/day. More than 65.7% of the students have a computer at home. More than 70% of the parents admit they do *not* or only *occasionally* discuss computer use with their children. This indicates the fact that, although they bought a computer for their children, they do not supervise the way it is used. The family is rather a passive presence, vaguely responsible and lacking involvement. But, the parents consider that, for better school results, their children should use their computers. This study tried to identify aspects of computer addiction in gymnasium and high school students, as well.

Key words: COMPUTER USE, ADDICTION, CHILDREN, PARENTS, PHYSICIANS

The computer has provided some wonderful opportunities for our children. Many parents thought at some point that their children know more about the computers than themselves. Growing up with the technology, children sometimes adapt to the computers much more rapidly than adults. But having experience with the computer and the Internet is not the same thing as having experience in life. Although research on the effects of children's use of computers is still ambiguous, some initial indications of positive and negative effects are beginning to emerge (1,2).

The American Academy of Pediatrics advises parents to limit time spent with media and to emphasize alternative activities, such as athletics and physical conditioning, as well as imaginative play.

Dr. David N. Greenfield, 2000, suggests that the unique characteristics of the Internet may be contributing to the addictive tendencies. The characteristics include : easy access, stimulation, anonymity, autonomy, timelessness, visual stimulation, low cost. Clearly, the Internet is a powerful tool (3).

If in 2000 only 3.6% of people in Romania had one computer, in 2003 this number increased to 10%, according with the report of Communication and Technology Ministery. The Pricewaterhouse Coopers report indicates one million Internet users per year increase in Romania. By consequence, in 2006 a total of 5.5 million Romanians will access the Internet.

Studies of general computer users suggest that some children's may experience psychological problems such as social isolation, depression, loneliness, and time mismanagement related to their computer use and failure at school (3,4).

The study presents a descriptive analysis of the school children computer use and their parents' attitudes on these matters.

METHODS

1 Design

For collecting the data concerning this issue we used two questionnaires, one for the students and one for their parents.

The children's parents answered to a second questionnaire with the same subject.

These were aimed at highlighting : 1. Frequency of computer use by the students ; 2. Interference of excessive use with school performance and social life ; 3. Identification of a possible computer addiction. The data were processed using the SPSS statistics software, 11.0 version.

2 Participants

The survey included a representative sample of 439 school students. All the students come from 3 gymnasium schools and 5 high schools in Iaşi, Romania. Among the 11 to 14 years old students, 47.3% were boys. The 14 to 18 years old students included 57.7% girls.

3 Materials and procedure

All 439 school students were asked to answer the 34 questions questionnaire. Most questions supposed to rate on a scale the frequency of occurrence of a certain event or issue ; some questions solicited an open-answer or to choose an answer from a list. The themes were chosen according to the objectives of the study and were based on the previous research concerning students' interests and needs at this age.

The questions addressed self appreciation behavior, cognition, opinions, and the attitude toward social life of the respondents. The students answered to a questionnaire comprising 34 questions about computer related activities. Their parents answered a similar questionnaire including 35 questions in order to concurrently validate the data collected from their children.

RESULTS

Both the boys and the girls think that the computers are absolutely essential in today's society (90%) and their parents share a similar opinion (over 94%).

More than 65.7% of the students have a computer at home, and, of those, over 50% are connected to the Internet (see fig. 1). Concerning the time spent in using the computer, the overall results show that children spend a considerable amount of time with the computer, on average more than three hours per day (fig. 2).

Regarding the location where the

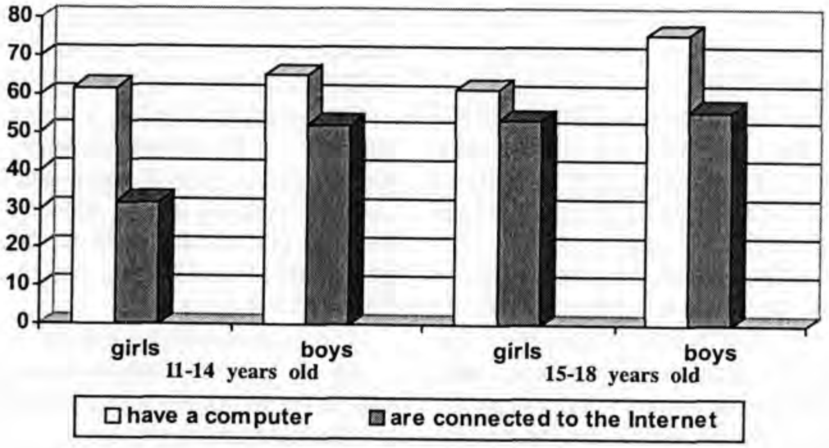


Fig. 1. Students having a computer and being connected to the Internet

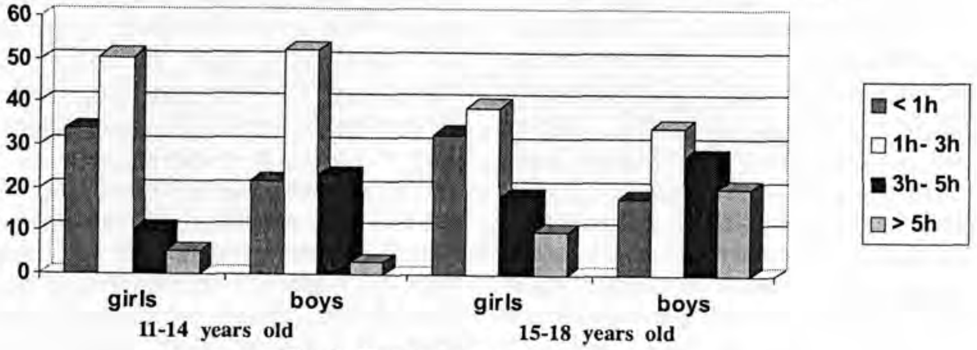


Fig. 2. Time spent on computer per day

students access the Internet, results show that over 60% of the prestigious gymnasium and high school students have home computers, while others go to Internet Cafés. Only few of them, less than 10%, report they use computers at school.

Regarding favorite spare time activities, computer use ranks at the top, while sport activities, are favored to a smaller extent.

More than 70% of the parents admit they do *not* or only *occasionally* discuss computer use with their children. This indicates the fact that, although they bought a computer for their children, they do not supervise the way it is used. There are significant correlations between answers for equivalent items regarding parents-children communication and the frequency of their talks ($p < 0.05$). When answering the same question, children confirm that they do *not* talk with their parents about their computer related activities. In addition, they admit that their parents do not even try to reduce the time they spend in front of the computer, although the results (see table I)

TABLE I

Preferred free-time activities (ranks)

	11 to 14 years old		15 to 18 years old	
	Boys	Girls	Boys	Girls
Meeting friends	II	I	V	I
Computer use	I	II	I	II
Sports	III	IV	II	IV
Films	IV	III	III	III
Other activities	V	V	IV	V

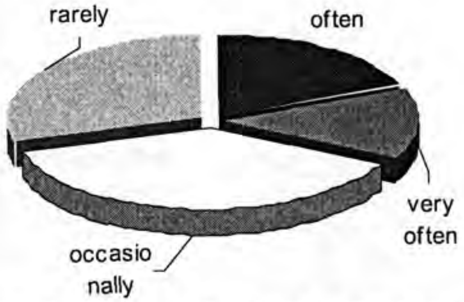


Fig. 3. Percentage of students by 15 -18 years old reporting that they stay longer than expected in front of their computer

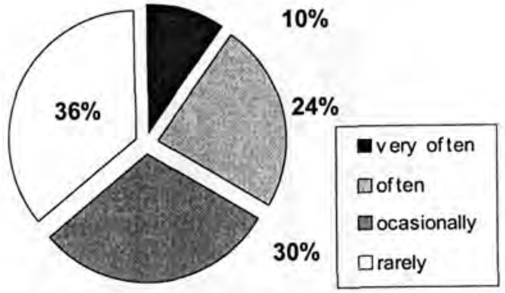


Fig. 4. Preoccupation for computer when they are not using the computer

indicate a considerable percentage of students use their computer for more than three hours every day.

We could not say that the family is not present when 11 to 14 year-olds and 15 to 18 year-olds use their computers, but this is rather a *passive presence, vaguely responsible and lacking involvement*.

Students aged between 11 and 14 prefer to use their computer between 2 pm and 6 pm (57.3% of the girls and 64.8% of the boys). Students aged between 15 and 18, prefer to use the computer very late, after 11 pm.

Parents consider that, for better school results, their children should use their computers about 1.5 hours/day, but an amount of 4.8 hours/day or higher may affect their children' school results. The international literature provides similar results.

This survey tried also to identify aspects of computer addiction in gymnasium and high school students.

Results show a slight tendency of students to spend more time alone with their computer, giving up their social or family duties; the survey also identified some situations close to school abandonment by students.

Overall, 37% of subjects report that often and very often it happens to stay longer in front of the computer than initially expected, while 36% state this occurs occasionally; 27.9% consider that they rarely lose control of the time spent on computer. The results within the groups show a tendency of the 15-18 years old students to lose control more often of the time spent on the computer (see fig.3).

The feeling of being often and very often preoccupied by computer related tasks when not using it is reported by 33.7% from subjects. There are no significant differences between the two age groups (11-14 and 15-18 years old); the overall results are presented in the fig. 4.

A total of 24.9% of students' state that they are often and very often using the computer in order to avoid unpleasant moods or feeling (fig. 5).

In order to use the computer, they easily cancel a meeting with friends or other activities including time spent with family, time for learning and for fun; still, 57.7% consider that this did not affect personal relationships and only 3% consider they refused important opportunities for staying longer on computer.

However, most of the pupils from survey consider that the academic performance is not affected when they are staying longer on computer. This result is consistent with parents' opinion.

Considering the criteria's established by K. Young (1996), we find that only 4.8% from the pupils are fulfilling at least 6 from

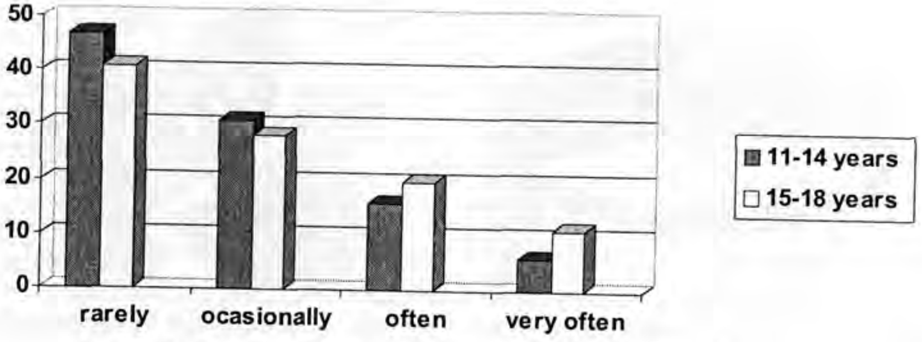


Fig. 5. Computer use reported as avoiding unpleasant moods

8 issues indicating computer addiction.

DISCUSSION

We live in the age were computer and digital technology are always on the cusp of the great things. Using time-diary data, social researchers explored the impact of home computer use on school-age children. Students with home computers spent about three hours each week playing computer games and merely thirty minutes a week on instructional computer activities (1). We find that more than 30% of gymnasium students spent 3 to 5 hours per day and more than 5% over five hours per day. Still, 30% of high school students spent over 5 hours per day. Some of the most recent studies show that only 2 percent of the children studied averaged more than eight hours of computer use per week (1).

In another study — a three-year project known as HomeNetToo — University of Michigan researchers investigated the impact of providing home computer access to low-income families. As in the study described above, computer-using youth did not suffer any of the feared social effects, such as diminished family communication or lack of participation in social groups (5).

In children's interactions with parents and other adult authority figures, one obvious effect has been the frequent reversal of the traditional parent-child relationship with the computer-savvy child taking on the role of teacher to the parent. With respect to interactions with peers, the effects of computer use again appears to depend as much on the type of activity engaged in while on the computer as on the amount of time spent in front of the screen.

Because of the importance of interacting with others to gain social competence, concerns have been raised that children who form "electronic friendships" with others through computers, instead of direct friendships with their peers, might be hindered in the development of their interpersonal skills.

More than one-fifth of all children between ages 11 to 18 report having a computer in their bedroom, suggesting that the computer often may be used in solitude, robbing children of time for other regular social activities and interfering with the development and maintenance of friendships. Indeed, in our study we found that, among gymnasium and high school students, more than 60% of all their computer time is spent alone. However, much of children's "alone time" on the computer appears actually to be spent extending social relationships by connecting with others through interpersonal communication applications via the Internet. There is ample research examining the social effects of children's use of computers— from the impact of game playing on friendships and aggressive behavior to the impact of the computer on relationships and psychological well being (6). Most of the pupils surveyed consider that the school performance is not affected when they are staying longer on computer. However, reviews of this literature indicate that the results are inconclusive (7). Although benefits of computer use have been observed, they typically depend on a variety of factors (e.g., subject matter) (7,8).

As yet, there is no official psychological or psychiatric diagnosis of an "Internet" or "Computer" addiction. The most recent (4th) edition of Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) - which sets the standards for classifying types of mental illness - does not include any such category. In general, non-chemical disorders are not considered addictions. But, Internet Addiction or Computer Addiction is a growing concern in the Information Age.

The symptoms heavy computer users, of increasing tolerance, withdrawal, mood changes, and interruption of social relationships, are similar to the symptoms of addiction to drugs, alcohol, cigarettes, or caffeine. This is why "internet or computer addiction" is more often used in the recent past to describe such conditions. There are authors who indicate that children and adolescents who became "addicted" to the Internet or computers will require increasing amounts of time online in order to feel satisfied. When they do not have access to the Internet, they may have symptoms of withdrawal, which include anxiety, depression, irritability, trembling hands, restlessness and obsessive thinking or fantasizing (8,9).

There is, in many cases, a need for parents to learn a new range of skills, to be able to control the environment and use of the computer. If parents understand how to use the computer and the Internet then they will be better placed to protect the children in their care from the more unpleasant aspects of the Internet or the computer. As with other aspects of controlling the development of children, it may be necessary to develop a set of rules regarding the use of the computer and the access to the internet. For example : the parent may need to set a certain time, duration, content, sharing, etc. of computer use that the child should "sign up to" at the onset. Depending on the age of the child, it may be necessary for the parent to monitor the child while he is online.

There are many ways parents/guardians can protect children when they are using a computer : advising and teaching them appropriate conduct on the computer ; filtering and screening out undesirable material depending on the age of the child ; monitoring the people that the child communicates with through the internet ; encouraging the use of the computer as a family activity, comparable with a trip to a museum, library, football game or cinema ; reporting incidents where they feel the child or the family has been exposed to inappropriate material ; communicating and liaising with education authorities when appropriate.

Industry, user groups and children's organizations should jointly explore the possibility of introducing a scheme which would offer a simple way for parents to identify services committed to providing an enhanced standard of monitoring the young users behavior on computer and Internet.

CONCLUSION

There is little doubt that children can at times become captivated by the intrinsic opportunities provided by the computer technology and the Internet. This may sometimes come at the expense of other activities such as homework or normal social interchange. Although most children seem to naturally correct the problem, parents and educators must monitor the signs of misuse. But overall, technology can be considered a positive enhancement to growth. There is a certain need for more studies on computer usage by children and teenagers taking into account local and cultural factors.

REFERENCES

1. Attewell P, Suazo-Garcia B, Battle K. Computers and young children: Social benefit or social problem? *Social Forces* 2003; 82 (1): 277-296. HomeNetToo Project Web site.
2. Jackson LA, vonEye A, Biocca F. Children and Internet Use: Social, Psychological and Academic Consequences for Low-income Children. Available: http://www.apa.org/science/psa/sb-jackson.html
3. Greenfield DN. The Net effect Internet addiction and compulsive Internet use, 2000. Available: http://www.virtual-addiction.com
4. Young K et al. Cyber-disorders: The mental health concern for the new millennium: *Cyber Psychology and Behavior* 1999; 3 (1): .
5. Subrahmanyam K, Greenfield P, Kraut R, Gross E. The impact of computer use on children's and adolescents' development. *Applied Developmental Psychology* 2001; 22: 7-30.
6. *** Pew Internet and American Life Project: Tracking online life How women use the Internet to cultivate relationships with family and friends, 2001. Available: http://www.pewinternet.org
7. Roschelle JM, Pea RD, Hoadley CM, Gordon DN, Means BM. Changing how and what children learn in school with computer-based technologies. *Children and Computer Technology* 2000; 10 (2): 76-101.
8. Subrahmanyam K, Kraut RE, Greenfield PM, Gross EF. The impact of home computer use on children's activities and development. *The Future of Children* 2000; 10: 123-144.

NOUTĂŢI

MODIFICĂRI MITOCONDRIALE ÎN BOALA ALTZHEIMER

În boala Alzheimer şi alte boli neurodegeneratice sunt prezente alterări morfologice mitocondriale, care pot fi corelate cu deficienţele metabolice şi energetice (modificări în utilizarea glucozei, creşterea stress-ului oxidativ, afectarea reglării calciului, ale defecte metabolice adiţionale). Disfuncţiile mitocondriale constituie o marcă pentru toxicitatea neuronală indusă de beta-peptidul specific bolii Alzheimer. Afectarea funcţiilor mitocondriale determină, consecutiv, creşterea leziunilor oxidative, până când suportul energetic celular ajunge sub pragul de supravieţuire celulară. Studiul morfologic şi morfometric al mitocondriile în boala Alzheimer, în microscopie electronică, a relevat transformări substanţiale, calitative şi cantitative, în neuronii din hipocamp, cortexul acustic, frontal, cerebel, fibrele agăţătoare, talamus, nucleu palid, nucleul roşi şi locus ceruleus. Calitativ, au fost constatate transformări importante ale cristelor mitocondriale, acumularea de material osmiofilic şi diminuarea dimensiunilor mitocondriale, comparativ cu lotul de control. Neuronii cu alterările mitocondriale au prezentat pierderea spinilor dendritici şi scurtarea arborizaţiei dendritice. Studiul unui număr mare de neuroni din talamus şi din nucleul roşu a relevat faptul că alterările mitocondriale nu coexistă cu patologia citoscheletală şi acumularea de depozite de amiloid (proeminente în neuroni, caracterizaţi şi prin fragmentarea cisternelor aparatului Golgi). Analiza cantitativă a arătat că mitocondriile sunt reduse semnificativ în bola Alzheimer (Baloyannis SJ. Mitochondrial alterations in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2006; 9: 119-126.)

Irina-Draga Căruntu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 3

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE ARTICOLE ORIGINALE

TENDINŢE EPIDEMIOLOGICE ALE CANCERULUI COLORECTAL ÎN ROMÂNIA

Anca Trifan[1], Camelia Cojocariu[1], C. Sfarti[1], E. Goldiş[2], Andrada Seicean[3], Doina Azoicăi[4], L.V. Boiculesei[5], C. Stanciu[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi
4 Disciplina de Epidemiologie
5 Disciplina de Informatică Medicală
Universitatea de Medicină "V. Babeş" Timişoara
Facultatea de Medicină
2 Disciplina de Gastroenterologie
Universitatea de Medicină "I. Haţieganu" Cluj
Facultatea de Medicină
3 Clinica Medicală III

COLORECTAL CANCER IN ROMANIA: EPIDEMIOLOGICAL TRENDS (Abstract): Traditionally, gastric cancer was considered the main digestive cancer. In Romania, in the last decade, the experts from all university centers noticed an alarming increase of colorectal cancer (CCR) incidence, the fraction gastric/colorectal cancer being now inversed. **Aim**: To study the epidemiological trends of CCR in Romania in different counties and to analyze the proportion of cases diagnosed in 4 traditional endoscopy units. **Methods**: We have analyzed the CCR data from National Institute of Statistics (NIS) and those available from medical archives of 4 important GI units for establishing the annual incidence of CCR in all counties of Romania, and the distribution of CCR in relation with age and gender. We made a specific analysis of incidence trend in CCR for each county. **Results**: The data obtained from NIS showed an increase of the number of new diagnosed cases of CCR in Romania from 2971 to 5185, which means an increase with 74.5%; in incidence term means an increase from 13,5/100000 to 23,57. More than half (55.8%) of new cases of CCR were diagnosed in 14 counties (less than one third of population). A high frequency of CCR seems related to the raport urban/rural, the economic development, the average income, but also the access to a Endoscopy Unit. The data collected from 4 university centers showed the same ascendant epidemiological trend. **Conclusion**: The incidence of CCR is in a continuous increase in Romania, the epidemiologic trends being similar with those recorded in Western Europe until 90th.In western countries, the increase awareness about CCR and methods of screening and early diagnosis determined a stabilization of incidence of CCR. Similar efforts of society and sanitary system are required in Romania. **Key words**: COLORECTAL CANCER, INCIDENCE, EPIDEMIOLOGICAL TREND, AWARENESS, SCREENING

Cancerul colorectal (CCR) reprezintă cel mai frecvent cancer digestiv din lume, în fiecare an fiind diagnosticate peste 800.000 cazuri noi (1,2,3). Jumătate dintre pacienţi decedează în primii 5 ani de la diagnostic. În Europa, sunt raportate anual peste 300.000 cazuri noi de CCR (4). Odată cu creşterea interesului pentru screening-ul

CCR, amplificarea conştientizării populaţiei asupra riscului pentru acest tip de cancer, dar mai ales datorită impactului produs de accesibilitatea colonoscopiei şi polipectomiei, s-a înregistrat o tendinţă de stabilizare a incidenţei CCR în ţările dezvoltate (5). În ţările care în mod tradiţional reprezentau zone de incidenţă joasă (Japonia, Rusia, Polonia, Cehia) s-a înregistrat o creştere semnificativă a incidenţei CCR, fenomen care a produs îngrijorare, determinând implicarea autorităţilor sanitare din aceste regiuni în efortul implementării tehnicilor endoscopice diagnostice şi terapeutice, precum şi a programelor de screening (1,2,6). În România, zonă cu prevalenţă ridicată a infecţiei cu Helicobacter pylori şi proporţie mare a populaţiei rurale, cancerul gastric reprezenta principala neoplazie digestivă. În ultimii 20 de ani, odată cu dezvoltarea laboratoarelor de colonoscopie şi afirmarea gastroenterologiei ca specialitate distinctă, din ce în ce mai frecvent cancerul de colon este menţionat de către specialiştii în domeniu drept problemă de sănătate publică.

SCOP

Scopul principal al studiului nostru a fost de a evalua tendinţele evolutive ale incidenţei cancerului colorectal în România şi proporţia diagnosticului în serviciile de gastroenterologie din trei centre tradiţionale (Iaşi, Cluj, Timişoara).

MATERIAL ŞI METODĂ

Am analizat datele din toată ţara raportate către Institutul Naţional de Statistică în perioada 1994-2002, determinând incidenţa anuală a CCR, repartiţia pe sexe, grupe de vârstă, evoluţia incidenţei CCR pentru fiecare judeţ în parte.

Pentru trei judeţe, centre tradiţionale de gastroenterologie, Iaşi, Cluj, Timişoara, am analizat comparativ datele obţinute de la Institutul Naţional de Statistică şi cele raportate de Laboratoarele de Endoscopie, pentru fiecare an calendaristic. S-a exclus municipiul Bucureşti din această analiză, deoarece existenţa a numeroase secţii de gastroenterologie şi laboratoare de endoscopie a făcut dificilă colectarea tuturor datelor.

REZULTATE

Incidenţa calculată a CCR în România a crescut de la 13.07 $^{0}/_{0000}$ loc. în 1994 la 23.09/100.000 loc în 2002; numărul de cazuri înregistrat a fost de 2971 în 1994 şi 5185 în 2002, în condiţiile în care populaţia României a scăzut cu aproape 1 milion de locuitori. Evoluţia multianuală a incidenţei este reprezentată în fig. 1.

Se observă o incidenţă crescătoare a cancerului colorectal în România ($y = 11{,}96 + 1{,}41\ x$), prognoza pentru 2006 a incidenţei CCR fiind de 27,43 $^{0}/_{0000}$ loc.

Comparând numărul mediu de cazuri de CCR din anul 1994 (70,74 ± 40,57) cu cel înregistrat în anul 2002 (123,45 ± 64,45) se constată o puternică diferenţă statistic semnificativă între cazurile diagnosticate în cei doi ani ($p < 0{,}001$) (fig. 2).

Repartiţia pe sexe a CCR este redată în fig. 3. În mod constant, s-a observat o predominanţă a CCR la bărbaţi însă nu a fost evidenţiată diferenţă statistică semnificativă ($p = 0{,}18$).

S-a observat o netă majoritate (83%) a cancerului diagnosticat la vârste de peste 50 de ani. De remarcat, proporţia destul de mare a CCR diagnosticat în etapa de vârstă

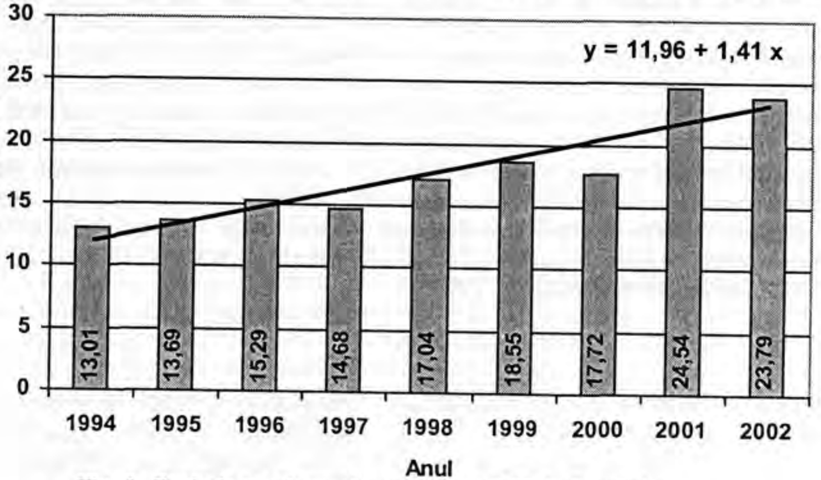


Fig. 1. Evoluţia multianuală a incidenţei CCR în România

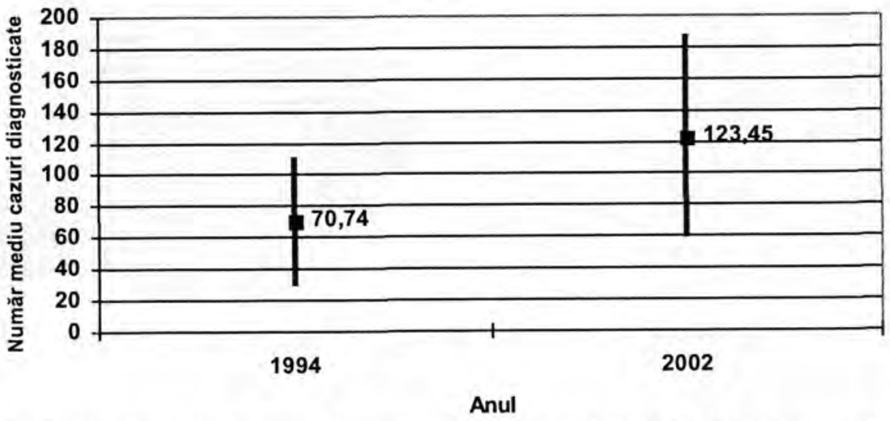


Fig. 2. Număr mediu de cazuri diagnosticate la începutul şi sfârşitul perioadei de studiu

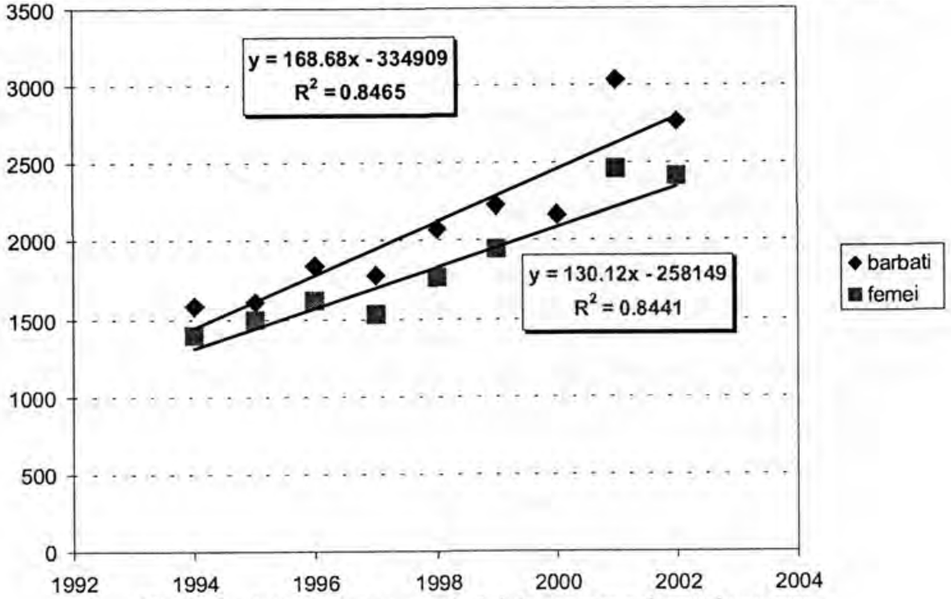


Fig. 3. Evoluţia în timp a numărului de cancere colorectale pe sexe

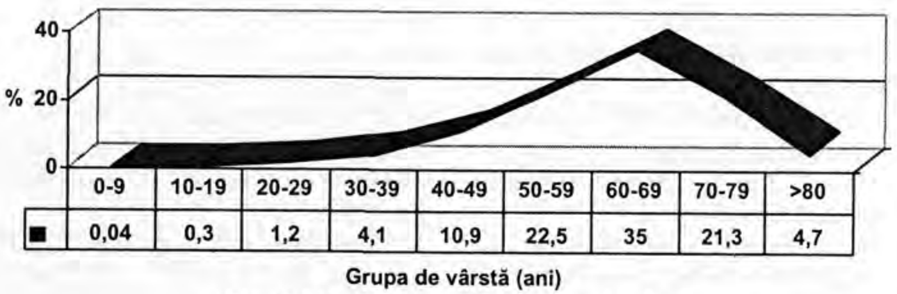


Fig. 4. Frecvenţa cazurilor pe grupe de vârstă

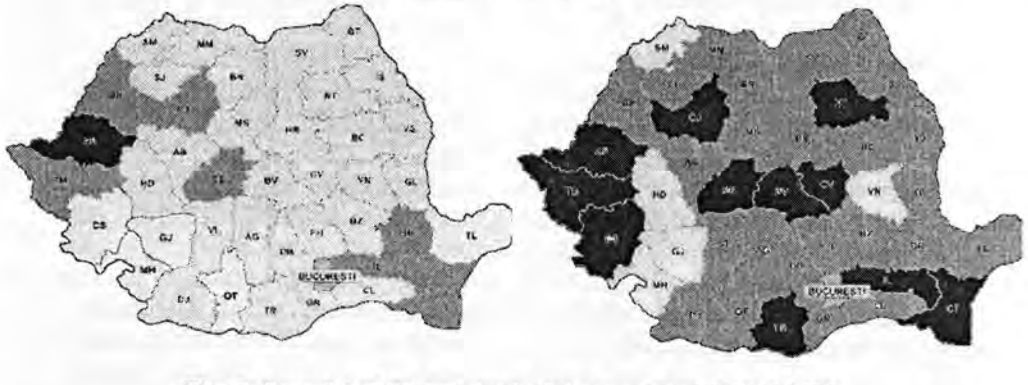


Fig. 5. Repartiţia CCR în judeţele ţării pentru anul 1994 şi 2002

40-49 de ani (11%). CCR sub 40 de ani reprezintă o categorie nesemnificativă.

Pentru a observa dacă există diferenţe statistice semnificative între grupele de vârstă am aplicat testul F (fig. 4).

Analizând probabilităţile ca grupele de vârstă să nu prezinte diferenţe statistice se observă că între grupele de vârstă 30 - 39 şi 40 - 49 probabilitatea este de 87% să nu existe diferenţe statistice semnificative iar la grupa sub 50 ani vs 50 ani şi peste probabilitatea ca să existe diferenţe statistice semnificative este de 92% (1 – p = 1 - 0,08 = 0,92).

Incidenţa CCR în judeţele ţării şi municipiul Bucureşti pentru anul 1994 şi 2002 este prezentată în fig. 5. Pentru simplificarea reprezentării s-a utilizat o figurare similară a judeţelor cu incidenţă foarte mică (sub 9 $^{0}/_{0000}$ loc), mică (9-17 $^{0}/_{0000}$ loc), medie (17-25 $^{0}/_{0000}$ loc) şi mare (peste 25$^{0}/_{0000}$ loc). Între 1994 şi 2002 s-a produs un salt în incidenţa CCR în majoritatea judeţelor, singura excepţie reprezentând-o Bucureştiul care a rămas la o incidenţă foarte mică. La capătul celălalt al spectrului stau judeţele din vestul şi central ţării: Arad, Timişoara, Cluj, Caransebeş, Covasna, Braşov, Sălaj. Merită specificat faptul că singurul judeţ cu incidenţă mare a CCR în 1994 era Aradul, iar în 2002 11 judeţe se încadrau în această categorie.

Incidenţa CCR pe zone geografice analizată din punct de vedere statistic în perioada 1994-2002 evidenţiază că zonele geografice care prezintă diferenţe statistice semnificative în 2002 faţă de 1994 sunt Moldova, Transilvania şi Muntenia unde p < 0,05 (tab. I).

Comparând datele raportate la nivel naţional, în Moldova nu sunt puse în evidenţă diferenţe statistice la pragul de semnificaţie de 95% faţă de celelalte zone geografice ale României, excepţie făcând în anul 1994 Moldova vs Oltenia cu p < 0,05 (tab. II).

TABELUL I

Diferenţe statistice pe zone geografice între anii 1994 şi 2002

Zona geografică	**1994**	**2002**	**Semnificaţie statistică**
Moldova	81,38 ± 26,36	138,50 ± 52,87	t = 2,73 GL = 14 **p < 0,05**
Transilvania	77,57 ± 38,85	120,86 ± 69,44	t = 2,04 GL = 26 **p < 0,05**
Banat	69,50 ± 81,32	171,0 ± 113,14	t = 1,03 GL = 2 NS
Oltenia	45,40 ± 20,71	105,0 ± 74,71	t = 1,72 GL = 8 NS
Muntenia	69,09 ± 48,82	120,09 ± 62,58	t = 2,13 GL = 20 **p < 0,05**
Dobrogea	72,0 ± 76,37	137,0 ± 117,38	t = 0,01 GL = 2 NS

TABELUL II

Diferenţe statistice între Moldova şi celelalte zone geografice

Anul	**Moldova**	**Transilvania**	**Semnificaţie statistică**
1994	81,38 ± 26,36	77,57 ± 38,85	t = 0,27 GL = 20 NS
2002	138,50 ± 52,87	120,86 ± 69,44	t = 0,67 GL = 20 NS
Anul	**Moldova**	**Banat**	**Semnificaţie statistică**
1994	81,38 ± 26,36	69,50 ± 81,32	t = 0,20 GL = 9 NS
2002	138,50 ± 52,87	171,0 ± 113,14	t = 0,40 GL = 9 NS
Anul	**Moldova**	**Oltenia**	**Semnificaţie statistică**
1994	81,38 ± 26,36	45,40 ± 20,71	t = 2,74 GL = 11 **p < 0,05**
2002	138,50 ± 52,87	105,0 ± 74,71	t = 0,88 GL = 11 NS
Anul	**Moldova**	**Muntenia**	**Semnificaţie statistică**
1994	81,38 ± 26,36	69,09 ± 48,82	t = 0,01 GL = 17 NS
2002	138,50 ± 52,87	120,09 ± 62,58	t = 0,69 GL = 17 NS
Anul	**Moldova**	**Dobrogea**	**Semnificaţie statistică**
1994	81,38 ± 26,36	72,0 ± 76,37	t = 0,17 GL = 9 NS
2002	138,50 ± 52,87	137,0 ± 117,38	t = 0,02 GL = 9 NS

Pentru cele trei judeţe cu centre de gastroenterologie tradiţionale - Iaşi, Cluj, Timişoara - comparaţia datelor furnizate către Institutul Naţional de Statistică (care au luat în consideraţie domiciliul stabil al pacientului) şi cele raportate din secţia de gastroenterologie prin intermediul laboratoarelor de endoscopie (care nu au ţinut cont de domiciliul pacientului) au indicat diferenţe cauzate atât de provenienta pacienţilor evaluaţi în clinicile de gastroenterologie din judeţe diferite, cât şi din deosebirile notabile între criteriile de internare/evaluare endoscopică în spital sau ambulator de stat/privat între centre.

DISCUŢII

Incidenţa cancerului colorectal a crescut semnificativ în România între 1994 şi 2002, de la valori care ne plasau într-o zonă fără riscuri semnificative la un nivel de incidenţă medie (1,2). Tendinţa de creştere continuă şi rapidă din cei 9 ani studiaţi trebuie să alerteze şi să implice factorii de decizie din sistemul sanitar pentru implementarea programelor de screening şi pentru educaţia sanitară corespunzătoare. În analiza repartiţiei incidenţelor CCR în judeţele ţării atrage atenţia incidenţa foarte scăzută a CCR în 6 judeţe şi scăzută în 24 în anul 1994; aceste judeţe acopereau mai mult de 80% din suprafaţa ţării. Incidenţa maximă era atinsă în judeţul Arad, urmând judeţele limítrofe (Timişoara, Cluj, Bihor) şi cele din sud-est (Constanţa, Ilfov şi Brăila). Localizarea acestor judeţe la hotarul de vest şi lângă deschiderile portuare ale României ne permite să speculăm că aceste regiuni au intrat mai rapid în procesal de occidentalizare a obiceiurilor alimentare. Situaţia după 9 ani are o coloratură total diferită a hărţii ţării; doar municipiul Bucureşti menţine incidenţa foarte scăzută a CCR şi 5 judeţe una scăzută. În nici o regiune nu s-a observat o scădere a CCR. În 2002, 11 judeţe prezentau o incidenţă mare, comparativ cu unul singur în 1994 şi 24 o incidenţă medie. În perioada studiată s-a produs o rocadă între incidenţa mică şi cea medie/înaltă. Se menţine cam aceeaşi distribuţie a incidenţelor maxime din ţară, acestea reprezentând vestul, sud-estul şi centrul ţării. În zonele cu populaţie minoritară importantă (unguri, saşi) incidenţa CCR tinde să fie mai mare. În Moldova, în 1994 în nici un judeţ nu se înregistra o incidenţă mare a CCR., iar în 2002 Neamţul era singurul judeţ cu astfel de incidenţă; Iaşul, în ciuda posibilităţilor diagnostice deosebite, a înregistrat incidenţă mică în 1994 şi medie în 2002.

Analizându-se repartiţia pe sexe s-a observat o predominenţă la bărbaţi constantă în toţi anii studiaţi, situaţie similară cu cea întâlnită în restul Europei şi în Japonia (diferită de cea din Statele Unite unde se raportează o uşoară predominanţă la femei) (7,8,9). Diferenţa dintre incidenţa CCR la femei şi bărbaţi nu este atât de mare încât să creeze accepţiunea că ar fi o boală a sexului masculin.

Analiza repartiţiei pe grupe de vârstă a CCR nu aduce date deosebite la prima vedere. O proporţie de 83% a CCR peste vârsta de 50 de ani ar face un screening început la această vârstă logic. Proporţia de 11% a CCR în etapa 40-49 de ani induce ideea necesităţii unor precauţii speciale şi a unui algoritm de evaluare laborios în cazul persoanelor din această grupă de vârstă cu orice simptom digestiv. Scăderea vârstei de debut a screening-ului nu este fezabilă economic şi nici ştiinţific demonstrată.

Analiza comparativă a numărului de cazuri diagnosticate anual în Clinicile de Gastroenterologie din Iaşi, Timişoara şi Cluj cu cele raportate pentru judeţul respectiv către Institutul Naţional de Statistică a dus la concluzii interesante. În toate judeţele respective, la începutul perioadei studiate numărul de cazuri raportate la Institutul Naţional de Statistică din judeţul respectiv depăşea numărul de cazuri diagnosticate în Laboratorul de Endoscopie al Clinicii de Gastroenterologie. Situaţia era explicabilă, numărul de colonoscopii efectuate în toată România în 1995, fiind mai mic decât numărul de CCR diagnosticate. În plus, în laboratoarele respective erau investigaţi bolnavi din mai multe judeţe, diluând şi mai mult proporţia cazurilor din judeţul respectiv diagnosticate endoscopic. Situaţia se îmbunătăţeşte în decursul anilor studiaţi, în sensul că proporţia diagnosticului CCR stabilit endoscopic în clinicile de profil creşte în Iaşi şi Cluj. Spre sfârşitul perioadei studiate numărul cazurilor diagnosticate în clinici depăşeşte numărul cazurilor raportate pentru judeţul respectiv. Explicaţia constă în adresabilitatea mare către clinici şi a pacienţilor din alte judeţe, accesibilitatea metodei endoscopice, existenţa endoscopiştilor experimentaţi; în aceste clinici sunt diagnosticate marea majoritate a cazurilor din judeţ plus o proporţie semnificativă din alte judeţe. În Timişoara situaţia este diferită, numărul de cazuri diagnosticate în clinici rămânând la o proporţie constantă, fapt datorat existenţei serviciilor de endoscopie private devenite tradiţionale, care absorb mare parte din investigaţiile endoscopice.

CONCLUZII

Studiul nostru demonstrează o creştere alarmantă a incidenţei cancerului colorectal în toate judeţele ţării, în perioada studiată numărul de cazuri aproape dublându-se în condiţiile reducerii populaţiei cu circa un milion. Conştientizarea acestei tendinţe este obligatorie atât în rândul sistemului sanitar, populaţiei generale cât mai ales la nivelul celor care trasează politica sanitară a României. Educarea populaţiei, medicilor, screening-ul, utilarea cu aparatură endoscopică performantă şi training-ul gastroenterologilor pentru a practica colonoscopia în condiţii de siguranţă matură sunt măsuri necesare.

BIBLIOGRAFIE

1. Jemal A, Murray T, Ward et al. Cancer statistics 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 10–30.
2. Russo MW, Wei JT, Thiny MT et al. Digestive and liver diseases statistics 2004. *Gastroenterol* 2004; 126: 1448–1453.
3. Greenlee RT, Hill-Harmon B, Murray T. Cancer statistics 2001. *Cancer J Clin* 2001; 51: 15-19.
4. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann Oncol* 2005; 16: 481–488.
5. Rex D, Jonhson G, Lieberman DA. Colorectal cancer prevention. Screening Recommendations of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 868-877.
6. Troisi RJ, Freedman AN, Devese SS. Incidence of colorectal carcinoma in the US – an update of trends by gender, race, age, subsite and stage – 1975-1994. *Cancer* 1999; 85: 1670-1676.
7. Chu KC, Tarone RE, Chow WH, Alexander GA. Colorectal cancer trends by race and anatomic subsites, 1975 to 1991. *Arch Fam Med* 1995; 4: 849-856.
8. Wingo, PA, Tong T, Bolden S. Cancer Statistics 1995. *CA Cancer J Phys* 1995; 45 (1).
9. *** CDC. Trends in Colorectal Cancer Incidence - U.S. *MMWR* 1989; 38: 728-731.

NOUTĂŢI

EFECTUL INTRODUCERII VACCINULUI ANTIPNEUMOCOCIC CONJUGAT ASUPRA *S. pneumoniae* REZISTENT

Cinci din cele şapte serotipuri incluse în vaccinul antipneumococic conjugat introdus în SUA în 2000 pentru vaccinarea sugarilor, sunt responsabile pentru majoritatea infecţiilor cu germeni rezistenţi la penicilină. Acest articol analizează efectul acestui vaccin asupra bolii invazive cauzate de tulpinile rezistente. S-au utilizat date de laborator extrase din evidenţa Active Bacterial Core pentru a cuantifica boala determinată de pneumococii nesusceptibili la antibiotice în perioada 1996 – 2004. Cazuri de boală invazivă, definită ca boală determinată de pneumococi izolaţi din locuri sterile în mod normal, au fost identificate în opt zone. În aceste cazuri s-au efectuat serotipări şi testări ale susceptibilităţii. Frecvenţa bolii invazive determinate de tulpini nesusceptibile la penicilină şi tulpini multidrog-rezistente a înregistrat un maxim în 1999 şi a descrescut treptat până în 2004, de la 6,3 la 2,7 cazuri/100.000 (un declin de 59%, interval de siguranţă 95%, 58-60%). La copiii cu vârstă mai mică de 2 ani, boala cauzată de tulpini rezistente la penicilină a scăzut de la 70,3 la 13,1 cazuri/100.000 (un declin de 81%, interval de siguranţă 95%, 80-82%). Frecvenţa bolii rezistente determinate de tulpinile vaccinale a scăzut cu 87%. S-a înregistrat o creştere a implicării serotipului 19A (un serotip ce nu a fost inclus în vaccin) de la 2,0 la 8,3/100.000 cazuri la copiii cu vârsta sub 2 ani. În concluzie, rata infecţiilor pneumococice invazive rezistente la antibioterapie a scăzut la copiii mici după introducerea vaccinului conjugat, concomitent cu înregistrarea unei creşteri a frecvenţei infecţiilor determinate de serotipuri neincluse în vaccin (Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Eng J Med* 2006; 354 (14): 1455-1463).

Gabriela Ildiko Zonda

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 3

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE ARTICOLE ORIGINALE

EPIDEMIOLOGIA BOLII RENALE ÎN ROMÂNIA TRECERE ÎN REVISTĂ A BAZEI DE DATE REGIONALE DE BIOPSII RENALE DIN ZONA MOLDOVEI (1995-2004)

P. Gusbeth-Tatomir[1], Ş. Ardeleanu[1], Maria Covic[2],
Irina Draga Căruntu[3], Carmen Volovăţ[1], A. Covic[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica de Nefrologie
2 Disciplină Medicală IV-Nefrologie
Facultatea de Medicină Dentară
3 Disciplina de Histologie

EPIDEMIOLOGY OF BIOPSY-PROVEN RENAL DISEASE IN ROMANIA: DATA FROM A REGIONAL REGISTRY IN NORTH-EASTERN ROMANIA (Abstract): Unlike Western European countries, data on the epidemiological biopsy-proven renal disease in Eastern Europe is scarce. We aimed to analyze retrospectively the main histological renal findings, over a 10-year (1995-2004) period, in a large tertiary nephrology referral center in North-Eastern (N-E) Romania, serving a population of 4.7 million inhabitants. Clinical and biological data were also collected and correlated with histological findings. 336 renal biopsies were finally analyzed. The distribution of major clinical syndromes was: nephrotic syndrome (52%), followed by acute renal failure (19%), mild-to-moderate chronic renal failure (17%), nephritic syndrome (8%) and asymptomatic urinary abnormalities. 56.6% and 32.2% were primary and secondary glomerulopathies (GN), respectively, whereas vascular nephropathies and tubulo-interstitial nephritis accounted for only 3.6 and 2% of the diagnoses. Overall, membrano-proliferative (MPGN) (38%) and mesangioproliferative (MesGN) GN's (19%) were the most common primary glomerulopathies. A progressive significant decrease in the incidence of MPGN and an increase in MesGN over time were seen in our center. Analyzing other Romanian regional data, also a geographical "shift" in the prevalence of the most common primitive GN's from Eastern (E) to Western (W) Romania, similar to the N to S gradients across Europe was noted: there is a high prevalence of MPGN in the E, and a high prevalence of MesGN (including IgA nephropathy) in W Romania. These important differences in the prevalence of the most common primary GN's in E Romania may be due to lower income, education, and infrastructure levels. This hypothesis is strengthening by the higher prevalence of post-infectious and, possible, vasculitis-related GN in E Romania. **Key words**: CHRONIC RENAL FAILURE; GLOMERULOPATHIES; RENAL BIOPSY; NEPHROTIC SYNDROME

Datele epidemiologice despre boala renală investigată bioptic, alături de prezentarea corelaţiilor clinico-patologice, furnizează informaţii importante în practica medicală nefrologică. Datele epidemiologice actuale despre bolile renale în Vestul Europei sunt accesibile prin intermediul bazelor de date naţionale de biopsii renale din Italia (1,2), Danemarca (3,4) şi Spania (5). Informaţiile derivate din registrele regionale de biopsii renale au fost de asemenea raportate în numeroase alte ţări din vestul Europei - e.g.: Franţa, Olanda (6,7) - arătând tendinţe comparabile în incidenţa ii prevalenţa bolilor glomerulare primare.

Prin contrast, doar un singur raport detaliat (8) oferă date epidemiologice complete asupra bolilor renale investigate bioptic în Europa Centrală. Mai mult decât atât, se remarcă lipsa datelor sistematice din Estul Europei, care să acopere perioade de timp semnificative. Există două motive principale pentru care se pot presupune diferenţe epidemiologice semnificative pentru această regiune faţă de ţările vestice: o înaltă prevalenţă a bolilor infecţioase şi diferenţe în statusul economic şi social ce pot fi translatate în diferenţe de tip epidemiologic, aşa cum s-a sugerat recent prin conceptul de *epidemiologie tranziţională* (9).

Scopul acestui studiu a fost să raporteze pe termen lung epidemiologia detaliată a bolilor renale, bazat pe diagnosticul histologic, într-o selecţie extinsă reprezentativă dintr-o zonă întinsă a unei ţări est-europene. S-a urmărit identificarea corelaţiilor clinico-patologice şi furnizarea nucleului de informaţii pentru Baza Naţională Date privind Biopsiile Renale.

METODE

Au fost evaluate retrospectiv toate biopsiile renale efectuate în perioada 1995-2004 la pacienţii cu vârsta ≥ 18 ani, în Clinica de Nefrologie Iaşi (centru terţiar, de referinţă, pentru întreaga zonă a Moldovei). Următoarele date au fost colectate pentru fiecare caz: diagnosticul clinic şi histologic, creatinina serică, proteinuria/24h, prezenţa hematuriei, prezenţa hipertensiunii arteriale (definită ca presiunea sângelui mai mare de 140/90 mmHg şi/sau necesar de medicaţie antihipertensivă), complicaţii clinice după biopsia renală (complicaţii serioase definite ca hematom subcapsular sau perirenal clinic simptomatic, hematurie macroscopică, prezenţa şocului hipovolemic şi/sau necesitatea transfuziei de sânge).

Pentru a fi posibilă compararea biopsiilor şi rezultatelor clinice din baza noastră de date cu datele epidemiologice actuale ale bolii renale din Vestul Europei şi din singura bază de date naţională central- şi est-europeană disponibilă - Registrul Ceh de Biopsii Renale, şi pentru clasificarea histologică a bolii renale, am utilizat schema descrisă de Gesualdo et al. în Registrul Italian de Biopsii Renale (1,2) şi ulterior folosit de Rychlik et al (8) în rapoartele lor. Datele prezentului studiu au fost comparate de asemenea cu cele raportate pentru centrul şi vestul ţării (10,11).

Analiza datelor

Datele au fost stocate într-o bază de date standard EXCEL şi a fost utilizat un pachet statistic SPSS 13.0. Incidenţa anuală a fost definită ca numărul cazurilor noi pe an raportat la populaţia totală, exprimat ca pacienţi per milion (p.m.p.)/an.

REZULTATE

Totalul populaţiei din regiunea Moldova raportat pentru perioada 1995-2004 a fost, conform *Anuarului Statistic al României*, de 4.754.048 locuitori, cu un raport bărbaţi/femei de 0,97 şi o rată de distribuţie urban/rural = 2/1. Vârsta medie a crescut de la 69,2 ani (1995) la 71,4 ani (2004). În perioada luată în studiu (10 ani), au fost efectuate un total de 336 biopsii renale (toate pe rinichi nativi, 56,5% bărbaţi, vârsta medie 39,5 ± 13,9 ani (18-80 ani)).

Numărul biopsiilor renale efectuate a fost similar în diferiţi ani, variind între 10,9 p.m.p./an în 1995 şi 11,3 p.m.p./an în 2004 (în comparaţie cu 44,1 p.m.p./an în 1994 şi 69,3 p.m.p./an în 2000 pentru registrul ceh (8)). Un fragment renal adecvat a fost obţinut în 320 cazuri (95,2%). Numărul mediu de glomeruli/fragment a fost de 9,1 ± 4,9. Aceste 320 cazuri au fost incluse în analiză. Principalele indicaţii clinice de efectuare a puncţiei-biopsie renale (PBR) sunt consemnate în tabelul I. Datele sunt prezentate

TABELUL I

Indicaţiile clinice ale puncţiei-biopsiei renale - comparaţie cu registrul italian

	Iaşi 1995-1998 (%) (ref. 12)	**Iaşi 1995-2004 (%) (studiul actual)**	**Registrul italian (%) (ref. 1,2)**
Sindrom nefrotic	62,5	52	27,1
Sindrom nefritic	8,3	8	5,4
AUA	1,6	4	39,5
IRA	23,3	19	9,2
IRC	4,1	17	18,8

AUA = anomalii urinare asimptomatice; IRA = insuficienţă renală acută; IRC = insuficienţă renală cronică

TABELUL II

Distribuţia grupelor histologice principale de nefropatii

	Iaşi 1995-1998 (%) (ref.12)	**Iaşi 1995-2004 (%)**	**Cluj 1999-2004 (%) (ref.11)**	**Iaşi-Timişoara (%) (ref.10)**	**Registrul italian (%) (ref.1,2)**	**Registrul ceh (%) (ref.8)**
GN primitivă	58,3	56,6	52,1	66,2	70,8	59,8
GN secundară	28,3	32,2	32,9	26,4	23,7	25,4
NTI	2,5	2	3,5	1,5	2,3	4,4
Boli vasculare	2,5	3,6	1,9	2,3	3,2	3,4
Diverse	8,3	5,6	4,8	3,6	-	2,4

NTI = nefropatii tubulo-interstiţiale

comparativ cu studiul nostru anterior (12) realizat în perioada 1995-1998 în Clinica de Nefrologie Iaşi, şi raportate la datele celui mai mare registru vest-european (Registrul Italian de Biopsii Renale).

Distribuţia grupurilor histologice majore ale bolii renale este arătată în tabelul II, în comparaţie cu datele anterioare ale centrului nostru (12), cele prezentate de nefrologii clujeni - Spanu et al. - pentru perioada 1999-2004 (11) şi cu registrele italian şi ceh. Glomerulopatia primitivă a fost cea mai frecventă - 56,6% - valoare apropiată de rezultatele obţinute anterior la Iaşi (12); per total distribuţia relativă a grupurilor majore a fost similară în aceste 3 registre.

Glomerulonefrita (GN) secundară constituie a doua grupă de afectare renală, procentul de 32% fiind usor superior celui din perioada 1995-1998 în regiunea Moldovei. Incidenţa (număr/milion) a diferitelor forme histologice în 2004 este prezentată în tabelul III. Incidenţa generală a GN primare a fost de 38,5 p.m.p./an. Tabelul IV evidenţiază frecvenţa diferitelor forme de glomerulopatie primară, în comparaţie cu datele Clinicii de Nefrologie din Cluj (11), cu datele Clinicii din Iaşi (12), din registrul italian (1,2) şi cel ceh (8). GN membrano-proliferativă şi GN membranoasă prezintă cea mai mare prevalenţă in cadrul glomerulopatiilor primare. Se remarcă, comparativ cu studiul realizat în comun de către Clinicile de Nefrologie din Iaşi şi Timişoara în perioada 1995-2004 (10), o prevalenţă în scădere a GN membranoproliferative (29% faţă de 38%, respectiv 50% în anii anteriori), prevalenţa glomerulopatiilor mesangioproliferative (inclusiv nefropatia cu IgA) apropiindu-se de cea înregistrată în Transilvania, în aproximativ aceeaşi perioadă (11).

TABELUL III

Incidenţa (per milion populaţie) a diferitelor forme histologice de glomerulopatii primitive

Incidenţa (p.m.p.)	**GNMP**	**GNMB**	**GNMES**	**NLGM**	**GSFS**	**GNCR**
Iaşi 1995-2004 (%)	38	13,9	19	6	11	12
România, Moldova + Banat (ref. 10)	9,3	5,3	20	7,3	3,3	3,3
Registrul Ceh (ref. 8)	4,6	9,3	11,3	12,5	10,8	3,2
Franţa de Vest (ref. 6)	2	6 - 17*	25	N/A	N/A	4 - 27**

GNMP = glomerulonefrita membranoproliferativă; GNMb = glomerulonefrita membranoasă; GNMes = glomerulonefrita mezangioproliferativă; NLGM = nefropatia cu leziuni glomerulare minime; GSFS = glomeruloscleroza focală şi segmentală; GNCr = glomerulonefrita crescentică; N/A = date absente

[a] vestul Franţei, perioada 1996-2002, 412 735 locuitori (6)

*6/p.m.p. pentru grupa de vârstă 20-59 ani şi 17/p.m.p. pentru grupa de vârstă 60-79 ani

**4/p.m.p. pentru grupa de vârstă 20-59 ani şi 27/p.m.p. pentru grupa de vârstă 60-79 ani

TABELUL IV

Frecvenţa procentuală a diferitelor forme de glomerulopatie primară din totalul GN primare

	Iaşi 1995-1998 (%) (12)	**Iaşi 1995-2004 (%)**	**Moldova + Banat 1995-2004 (10)**	**Cluj 1999-2004 (%) (11)**	**Registrul italian (%) (1,2)**	**Registrul ceh (%) (8)**
GNMP	50	38	29,4	11,1	6,6	4,6
GNMes (inclusiv IgA)	5,7	19	28,9	28,9	43,5	45,8
GNMb	12,9	13,9	11,2	20,2	23,4	9,3
NLGM	7,1	6	8,5	14,7	9,2	12,5
GSFS	5,7	11	11,5	18,4	13,1	10,8
GNCr	12,9	12	7,9	6,7	2,3	3,2

GNMP = glomerulonefrita membranoproliferativă; GNMb = glomerulonefrita membranoasă; GNMes = glomerulonefrita mezangioproliferativă; NLGM = nefropatia cu leziuni minime; GSFS = glomeruloscleroza focală şi segmentală; GNCr = glomerulonefrita crescentică

TABELUL V

Prevalenţa diferitelor forme de GN secundară

	Iaşi 1995-1998 (%) (12)	**Iaşi 1995-2004 (%)**	**Cluj 1999-2004 (%) (11)**	**Moldova + Banat 1995-2004 (10)**	**Registrul italian (%) (1,2)**
Afecţiuni mediate imunologic, dintre care:	61,8	60,2	43,7	55,6	46,6-52,8
Vasculite	52,4	27,6	12,6	20,6	25,9
Nefropatie lupică	38,1	25,5	25,3	29,4	51,6
GN asociate cu disgamaglobulinemii, dintre care:	14,7	12,2	13,6	14,4	21,9-31,6
Amiloidoza	9.0	10,2	7,8	11,9	39,3
GN asociate cu boli infec-ţioase (inclusiv hepatite)	20,8	25,6	22,3	25	4,8-6,3

Prevalenţa diferitelor forme de GN secundară este redată în tabelul V, comparativ cu datele obţinute anterior la Iaşi şi la Cluj. Cauzele mai frecvente de boală renală secundară au fost afecţiunile mediate imunologic, în primul rând nefropatia lupică şi vasculita necrozantă. Corelaţia între diagnosticul histologic şi manifestările clinice este redată în tabelul VI. Nefropatiile care s-au prezentat mai frecvent ca sindrom nefrotic

TABELUL VI

Corelaţii între diagnosticul clinic şi cel histologic în baza de date a Clinicii de Nefrologie Iaşi

	Sindrom nefrotic (%)		**Sindrom nefritic (%)**		**IRA (%)**		**IRC (%)**	
	1995-1998	1995-2004	1995-1998	1995-2004	1995-1998	1995-2004	1995-1998	1995-2004
GNMP	52	49,6	88	87,5	15,4	14,4	20	18,8
GNMb	70	74	90	91,4	15,4	15,1	40	22,6
GSFS	83	81	10	14,8	18,3	20,1	40	18,8
NLGM	92	93,7	-	-	3,8	2,6	-	-
GNMes	1,3	4,9	73,6	64,5	2,6	3,0	4,9	5,8

GNMP = glomerulonefrita membranoproliferativă; GNMb = glomerulonefrita membranoasă; GSFS = glomeruloscleroza focală şi segmentală; NLGM = nefropatia cu leziuni glomerulare minime ; GNMes = glomerulonefrita mesangiala

TABELUL VII

Complicaţii clinice semnificative după PBR

	Număr glomeruli / fragment			
	Sub 5	**5-10**	**10-15**	**Peste 15**
Nr. cazuri	6,5%	26,5%	50,9%	15,9%
Hematurie macroscopică	0,9%	5,6%	6,6%	2,8%
Hematom perinefretic	-	4,4%	5,6%	1,3%

Nu s-au înregistrat cazuri de şoc hemoragic, iar necesarul de transfuzii a fost nul

au fost: GNMP (49,6%) şi GN membranoasă (14,5%), diferenţe nesemnificative statistic faţă de valorile obţinute de grupul nostru în studiul din 1998 (12).

Ghidarea ecografică a acului de biopsie a fost folosită la totalitatea PBR, înregistrându-se 26 de complicaţii clinice importante (8,1% din toate biopsiile) (tab. VII), o rată similară cu cele descrise în literatură (13). Complicaţii importante au fost observate mai frecvent atunci când a fost recoltat un fragment mare (conţinând >15 glomeruli).

DISCUŢII

Această analiză retrospectivă oferă informaţii despre bolile renale diagnosticate prin biopsie renală, pe o perioadă de 10 ani, la o populaţie de peste 4 milioane locuitori provenind din regiunea Moldovei. Conform cunostinţelor noastre, este unul dintre primele studii sistematice ale datelor histologice din zona Europei de Est şi a Balcanilor.

Principalele rezultate ale analizei datelor acestei mari baze de date regionale sunt: (a) incidenţa similară a GN primare şi secundare şi distribuţie similară a grupelor majore histologice ale bolii renale cu ţările central- şi vest-europene, (b) o incidenţă mai mare şi o prevalenţă mai mare a GNMP faţă de ţările Europei de Vest, deşi această formă de glomerulopatie primară este în descreştere continuă pe intervalul de 10 ani şi (c) prevalenţa similară a tipurilor diferite de GN secundară cu vestul şi centrul Europei cu diferenţa specifică a unei rate mai mari a bolilor infecţioase asociate cu GN (incluzând hepatita B şi C).

Sindroamele nefrotic şi IRA au fost cele mai frecvente manifestări clinice, constatate în cca 70% din cazurile biopsiate. Se remarcă o reducere a frecvenţei sindromului nefrotic ca indicaţie de puncţie renală, de la 62,5% în 1995 la 52% în 2004; totuşi, diferenţa rămâne semnificativă faţă de datele registrelor vest-europene, unde procentul este de 27%. În schimb, anomaliile urinare asimptomatice constituie cea mai frecventă indicaţie de PBR conform Registrului Italian (39,5%), spre deosebire de centrul nostru, unde AUA se află pe ultimul loc ca indicaţie. Aceasta se explică prin acceptabilitatea redusă, din motive educaţionale şi culturale, a PBR în rândul pacienţilor asimptomatici. De asemenea, IRA, ca diagnostic bioptic, se află în scădere la noi în ultimii ani (de la 23% în 1995 la 19% în 2004), remarcându-se o creştere semnificativă a bolii renale cronice, de peste 4 ori (de la 4% la 17%), prevalenţa similară celei constatate în ţările vestice (8,10). Această creştere se datorează schimbării atitudinii nefrologilor faţă de utilitatea PBR la pacienţii cu IRC uşoară/moderată.

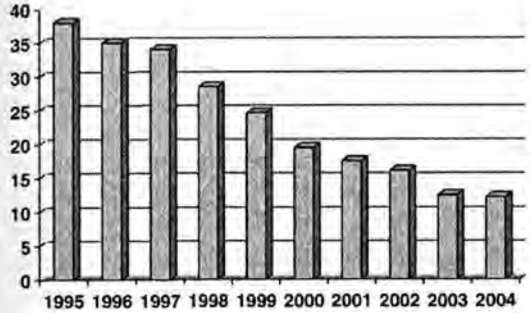


Fig. 1. Prevalenţa (%) GN membranoproliferative din totalul glomerulopatiilor primitive diagnosticate bioptic a scăzut între anii 1995 şi 2004

În mod clar, GN membranoproliferativă (GNMP) a fost mai frecvent întâlnită în Moldova faţă de restul ţării. Aceasta s-ar putea datora, la modul speculativ, nivelului de trai şi igienico-sanitar mai redus, în ansamblu, în nord-estul României faţă de centrul şi vestul ţării. Această ipoteză este întărită de prevalenţa foarte modestă (şi în continuă scădere) a GNMP în vestul şi centrul Europei (1,2,4,8). Totuşi, şi în regiunea Moldovei, prevalenţa GNMP a scăzut semnificativ din 1995 până în 2004 (fig. 1).

Este evidentă, de asemenea, o creştere spectaculoasă a prevalenţei GN mesangioproliferative (GN mesangiale, inclusiv nefropatia cu IgA), de la sub 6% în 1995-1998 până aproape de 20% în 2004, totuşi încă semnificativ inferior valorilor prezentate de studiul realizat în Transilvania şi datelor raportate în vestul Europei. În acelaşi timp, glomeruloscleroza focală şi segmentară (GSFS) şi nefropatia cu leziuni glomerulare minime (NLGM) au prezentat prevalenţe similare cu registrul italian şi în mod particular cu registrul ceh. Incidenţa glomerulopatiilor primitive, în ansamblu (38,5 p.m.p./an) a fost comparabilă cu cea observată în alte ţări europene: 34, 47, 39 p.m.p./an (4,8,14).

Modul de distribuţie a grupelor majore histologice ale bolii renale a corespuns de asemenea cu alte serii europene. Mai mult decât atât, proporţii foarte asemănătoare de pacienţi nefrotici cu GSFS, GNMb şi nefropatie cu leziuni minime au fost remarcate în Cehia (10,3%, 12,7% şi respectiv 9,4%), comparabil cu seria noastră (12,1%, 14,5% si 10,9%). Totuşi, există şi diferenţe semnificative în comparaţie cu alte studii. În primul rând, atât în Italia (1) cât şi în Spania (5), GN cu leziuni minime şi în special GNMb sunt cele mai frecvente la cazurile cu sindrom nefrotic. În al doilea rând, GNMP (38%) - din grupul GN primare - şi bolile infecţioase asociate GN (25,6%) - din grupul GN secundare - reprezintă cele mai frecvente cauze de sindrom nefrotic în Moldova, în contrast cu seriile publicate în Europa (1,5,6).

Reducerea frecvenţei vasculitelor necrozante si a LES drept cauze de afectare renală secundară este evidentă in analiza noastră; totuşi, daca vasculitele sunt la fel de frecvente ca în Europa de Vest, nefropatia lupică prezinta o prevalenţă mult mai redusă în regiunea noastră, în comparaţie cu datele prezentate în Registrul Italian.

Datele privind prevalenţa GNMP merită o atenţie specială; este interesant de subliniat că prevalenţa anuală a scăzut în mod constant în studiul nostru din 1995 până în 2004. De fapt, în 2004 pentru GNMP am raportat cifre similare cu Registrul Italian (fig. 1). Această tendinţă poate fi cu greu explicată exclusiv pe baza îmbunătăţirii tehnicii de prelucrare a probelor bioptice (15), şi a fost raportată şi în alte regiuni - spre exemplu în Franţa, unde o scădere a reumatismului articular acut a fost asociată cu o scădere în paralel a GNMP şi GN poststreptococice (6). Am presupus că epidemiologia GNMP este legată strâns de condiţiile socio-economice, existând o tendinţă clară de creştere a frecvenţei acestei glomerulopatii primare dinspre vestul spre estul României (după cum există un gradient european est-vest şi nord-sud) (1,2,4,8,10,11). De asemenea, prevalenţa GN asociate cu bolile infecţioase este de circa 4 ori mai mare în România faţă de Europa vestică, fapt ce poate fi atribuit standardului scăzut de viaţă, asistenţei medicale precare şi lipsei tratamentului antibiotic precoce al infecţiilor faringiene. Creşterea venitului, igiena, îmbunătăţirea infrastructurii sociale şi medicale au fost urmate de scăderea incidenţei GNMP. Aceste îmbunătăţiri au fost evidente în România după 1989 ca şi în toate ţările est-europene (16). Argumente suplimentare pentru a susţine ipoteza noastră sunt gradienţii epidemiologici observaţi în Europa (vezi mai sus) şi în România, în regiunea Moldovei. În sfârşit este important de subliniat prevalenţa mare a infecţiilor streptococice şi hepatitei în populaţia României (conform rapoartelor *Organizaţiei Mondiale a Sănătaţii*). Rezultatele noastre sunt probabil un alt excelent exemplu al conceptului de *epidemiologie tranziţională* descris de La Porte (9).

CONCLUZII

PBR reprezintă o etapă obligatorie în diagnosticarea şi tratamentul adecvat ale afecţiunilor renale glomerulare şi al altor nefropatii necesitând diagnosticarea histopatologică; complicaţiile majore sunt cvasi-absente atunci când PBR este efectuată de către nefrologi cu experienţă. Sindromul nefrotic rămâne principala indicaţie de PBR în regiunea Moldovei. În cadrul glomerulopatiilor primitive, GN membranoproliferativă se situează în continuare pe primul loc ca prevalenţă, deşi aceasta se află în scădere faţă de anii anteriori, probabil în legătură cu condiţiile igienico-sanitare locale. Există dealtfel o tendinţă geografică de creştere a prevalenţei GN membranoproliferative dinspre vestul spre estul ţării. Vasculitele sistemice şi GN post-infecţioasă reprezintă principalele cauze de GN secundare în nord-estul României, prevalenţa acestora fiind de asemenea în scădere faţă de anii anteriori.

Obiectivarea unor diferenţe semnificative între spectrul afectării renale pe teritoriul României faţă de cel raportat în literatură, în ţările vestice, impune necesitatea stringentă a elaborării unui registru naţional al biopsiilor renale şi a unor trialuri terapeutice multicentrice, naţionale.

BIBLIOGRAFIE

1. Gesualdo L, Di Palma AM, Morrone LF et al. The Italian experience of the national registry of renal biopsies. *Kidney Int* 2004 ; 66 : 890–894.
2. Schena FP. Survey of the Italian Registry of Renal Biopsies. Frequency of the renal diseases for 7 consecutive years. *Nephrol Dial Transplant* 1997 ; 12 : 418–426.
3. Heaf JG. The Danish renal biopsies register. *Kidney Int* 2004 ; 66 : 895–897.
4. Heaf JG, Lřkkegaard H, Larsen S. The epidemiology and prognosis of glomerulonephritis in Denmark 1985–1997. *Nephrol Dial Transplant* 1999 ; 14 : 1889–1897.
5. Rivera F, Gomez JML, Garcia RP et al. Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. *Kidney Int* 2004 ; 66 : 898–904.

6. Simon P, Ramee MP, Boulahrouz R et al. Epidemiologic data of primary glomerular diseases in western France. *Kidney Int* 2004 ; 66 : 905–908.
7. van Paassen P, van Breda Vriesman PJC, van Rie H, Tervaert JWC. Signs and symptoms of thin basement membrane nephropathy : A prospective regional study on primary glomerular disease - The Limburg Renal Registry. *Kidney Int* 2004 ; 66 : 909–913.
8. Rychlik I, Jancova E, Tesar V et al. The Czech registry of renal biopsies. Occurrence of renal diseases in the years 1994–2000. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19 : 3040–3049.
9. La Porte RE. Global epidemiology and public health : The years of epidemiologic transition. Plenary Lecture, ERA/EDTA Congress, Istanbul 2005.
10. Covic A, Schiller A, Volovăţ C et al. Epidemiology of renal disease in Romania : a 10 year review of two regional renal biopsy databases. *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; 21 : 419-424.
11. Spânu C, Florescu P, Cristea A et al. Frecvenţa nefropatiilor explorate bioptic în clinica de nefrologie „Mihai Manasia" Cluj (Analiza a 313 observaţii consecutive). *Nefrologia* 2005 ; 10 : 45-50
12. Covic A, Căruntu I, Marian D et al. Renal pathology in Moldova territory in the period 1995–1998 ; clinico-histological study. *Nefrologia* 1998 ; 9 : 303–311.
13. Ponticelli C, Mihatsch MJ, Imbasciati E. Renal biopsy : performance and interpretation. In : Davison AM et al. editors. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. 2nd ed. Oxford : Oxford University Press, 1999 ; 158–159.
14. Rivera F, Lopez-Gomez Jm, Perez-Garcia R. In Representation of the Spanish Registry of Glomerulonephritis : Frequency of renal pathology in Spain for 1994–1999. *Nephrol Dial Transplant* 2002 ; 17 : 1594–1602.
15. Simon P, Ramee MP. Intérȩt de la biopsie rénale dans l'étude épidemiologique des maladies rénales. In : Droz D, Lantz B editors. *La biopsie rénale*. France : Inserm Paris, 1996 ; 579–586.
16. Mircescu G, Capşa D, Covic M et al. Nephrology and renal replacement therapy in Romania - transition still continues (Cinderella story revisited). *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19 : 2971–2980.

NOUTĂŢI

TERAPIA COMBINATĂ CU INHIBITORI DE AROMATAZĂ : O NOUĂ ERĂ ÎN TRATAMENTUL CANCERULUI DE SÂN ?

Tratamentul pe termen lung, fie cu inhibitori de aromatază, fie cu tomoxifen, poate duce la rezistenţă de tip endocrin şi progresia bolii. În ultimii ani, s-au făcut progrese în înţelegerea complexului de mecanisme biologice asociate cu acest tip de rezistenţă. Căile de semnalizare ale factorului de creştere sunt suprareglate în tumorile hormonal-rezistente şi interacţionează cu cele ale receptorului de estrogen, care rămân funcţionale mult timp după privarea endocrină. Semnalizarea pe calea receptorilor epidermali (HER) şi a factorului de creştere insulinic (IGFR) poate să angajeze transcripţia unor gene ligand-independente şi să stimuleze semnalizarea factorului de creştere. Agenţii terapeutici care inhibă aceste căi de semnalizare a transducţiei, în combinaţie cu inhibitorii de aromatază pot oferi pacientelor cu cancer de sân speranţe pentru o mai bună remisie pe termen lung. Datele preliminare ale studiilor aflate în faza a II-a sunt încurajatoare. Este vorba de un program extins pe bază de trialuri controlate ale cărui rezultate pot asigura calea pentru integrarea acestor terapii combinate în practica clinică. Pentru identificarea pacientelor care pot răspunde în mod optim la combinaţii terapeutice individuale sunt investigate biomarkerii şi profilul expresiei genetice ca predictori ai sensibilităţii sau rezistenţei. În viitor, tratamentul cancerului de sân poate deveni cu adevărat individulizat, ca urmare a posibilităţii de a asigura pacientelor cu variate fenotipuri de boală, tratamente combinate adecvate (Leary A, Dowsett M. Combination therapy with aromatase inhibitors : the next era of breast cancer treatment? *Br J Cancer* 2006 ; 95 : 661-666).

Raluca-Elena Caşotă, Alina Manole

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2006 – vol. 110, nr. 3

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

ARTICOLE ORIGINALE

IRM ÎN DIAGNOSTICUL LEZIUNILOR FOCALE HEPATICE

D. Negru, V. Fotea, M. Grigoraş, Liliana Moisii, C. Daniil
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica Radiologică "Prof.dr. Gh. Chişleag"

MRI IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF LIVER FOCAL LESIONS (Abstract): 51 patients with focal liver abnormalities at ultrasound were examined by MRI. The cases with liver metastasis of known origin submitted for staging and colangiocarcinomas of the external bile ducts or gall bladder with liver invasion were not included in the study. Most of the examinations were performed for suspected hepatocarcinoma. MRI studies, using 2D T1 and T2 weighted FSE sequences and T1 weighted 3D SPGRE contrast enhanced sequences were able to differentiate between different kinds of benign lesions e.g. large hemangiomas or FNH or even complicated hydatic cysts from hepatocarcinoma. **Key words**: HEPATOCARCINOMA, HEMANGIOMA, MRI

Scopul acestui studiu a fost demonstrarea valorii IRM în diagnosticul diferenţial al leziunilor focale hepatice.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul retrospectiv s-a efectuat pe un lot de 51 pacienţi exploraţi în Clinica Radiologică în perioada septembrie 2003 – august 2006 pentru leziuni focale hepatice. Indicaţia pentru examen IRM hepatic s-a făcut în cele mai multe cazuri pentru suspiciunea clinică şi ecografică de hepatocarcinom. Pacienţii cu metastaze hepatice de la leziuni primare cunoscute trimişi pentru stadializare, ca şi cei cu colangiocarcinoame ale căilor biliare externe (convergenţă, veziculă biliară) cu invazie în placa hilară nu au fost incluşi în studiu.

Examinarea IRM s-a efectuat pe un echipament General Electric "Signa Horizon 1,0T". Protocolul de examinare a inclus secvenţe 2D-FSE ponderate T1 şi T2, cu breathholding, secvenţe cu şi fără saturarea grăsimii (FS), precum şi studii dinamice postcontrast 3D-SPGRE. Mediul de contrast para-magnetic utilizat a fost gadopentat dimeglumine Magnevist® (Schering AG) şi a fost administrat în doză standard de 0.15 mmol/kgc, cu injector automat, cu un debit de 1-1,5 ml/sec. urmat de un bolus de 20 ml de ser fiziologic cu un debit de 0,5 ml/sec.

Post-procesarea MIP/MPR s-a realizat pe computerul principal Silicon Graphics Octane al instalaţiei RM şi pe staţia grafică Philips EasyVision.

REZULTATE

Aspectele IRM identificate pe secvenţele native şi post-contrast au permis identificarea următoarelor categorii de leziuni (fig. 1, 2):

- Hemangioame – 12 cazuri;
- Abcese – 4 cazuri;
- Chisturi hidatice – 9 cazuri;
- Hepatoame – 20 cazuri;
- Ciroză macronodulară – 2 cazuri;
- HNF – 1 caz;
- Metastaze – 3 cazuri.

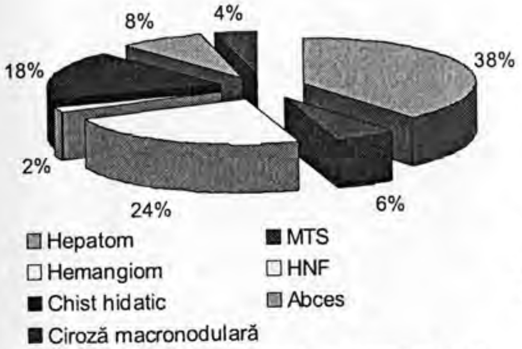


Fig. 1. Distribuţia procentuală a cazurilor după leziuni

Într-unul din cele două cazuri cu metastaze s-a identificat şi stadializat leziunea primară în cadrul aceluiaşi examen iar în cel de-al doilea pacientul a fost diagnosticat ulterior cu cancer bronho-pulmonar.

Problemele de diagnostic în cazul hemangioamelor au fost reprezentate de dimensiunile leziunilor (fig. 3a şi b) sau de faptul că erau multiple (fig. 4a şi b). Studiile dinamice post-contrast au arătat însă tipul de încărcare specific hemangioamelor.

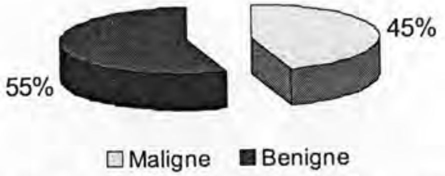


Fig. 2. Distribuţia cazurilor pe tipuri de leziuni

În alte situaţii studiul IRM a fost efectuat pentru a stabili impactul unui CHC asupra structurilor vasculare (fig. 5a, b şi c) sau pentru a diferenţia între un hepatom şi un colangiocarcinom cu invazie hilară (fig. 6a, b şi c).

Studiile dinamice cu contrast au evidenţiat prezenţa trombozei de venă portă sau a nodulilor fiică.

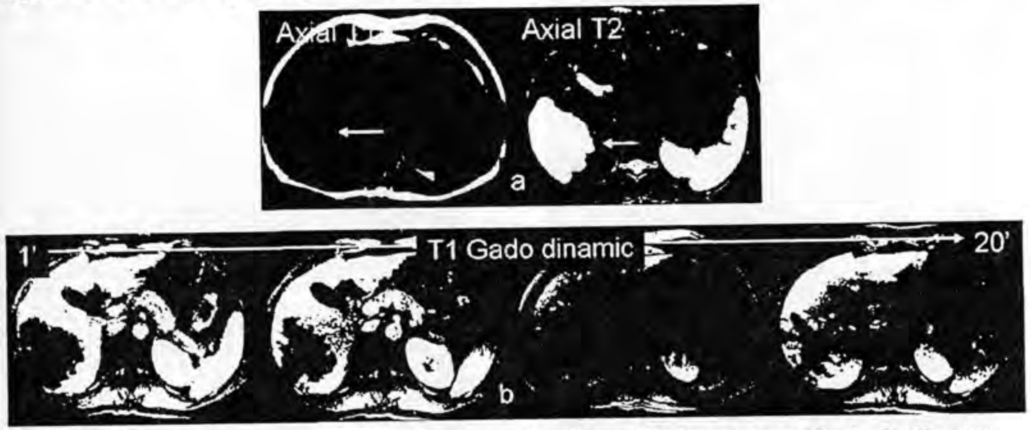


Fig. 3. Hemagiom voluminos: a. nativ: aspect hipointens T1, hiperintens T2; b. Studiu post-contrast: captare nodulară periferică cu păstrarea aspectului hipointens central

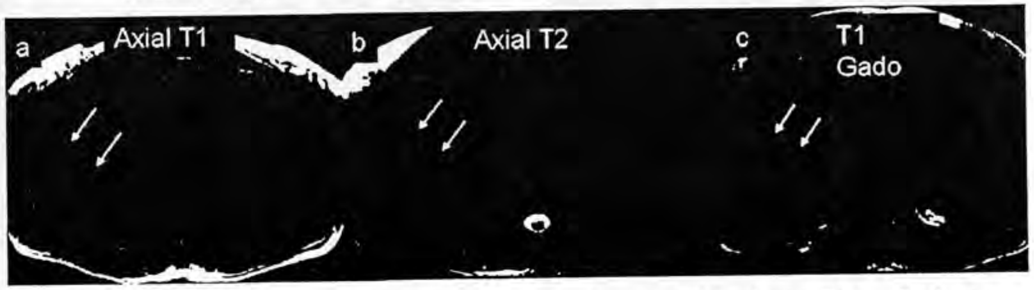


Fig. 4. Hemagioame multiple. a şi b. nativ: aspect hipointens T1, hiperintens T2; c. Studiu post-contrast: captare uniformă, rapidă (fază arterială)

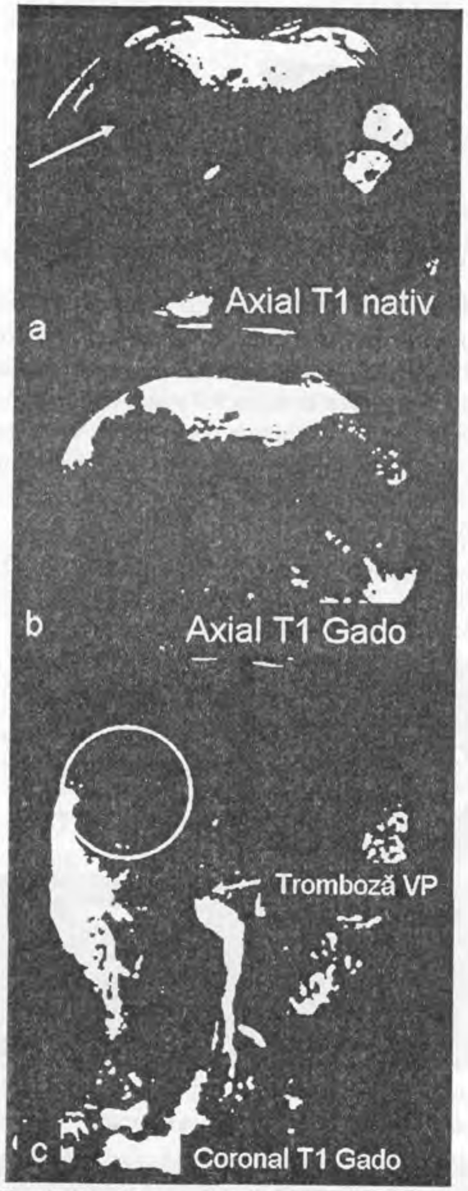


Fig. 5. Hepatom. a şi b. Secţiuni T1 nativ şi după administrarea de contrast. c. Secţiune coronală : se observă tromboza VP

În cazul abceselor, IRM a precizat dacă abcesul a apărut pe o leziune preexistentă sau dacă există complicaţii locale (de tipul trombozelor vasculare (fig. 7).

Chisturile hidatice complicate au fost de asemenea indicaţie de examen IRM pentru diferenţerea de un hepatom (fig.8), sau pentru evaluarea parenchimului restant în cazul leziunilor multiple.

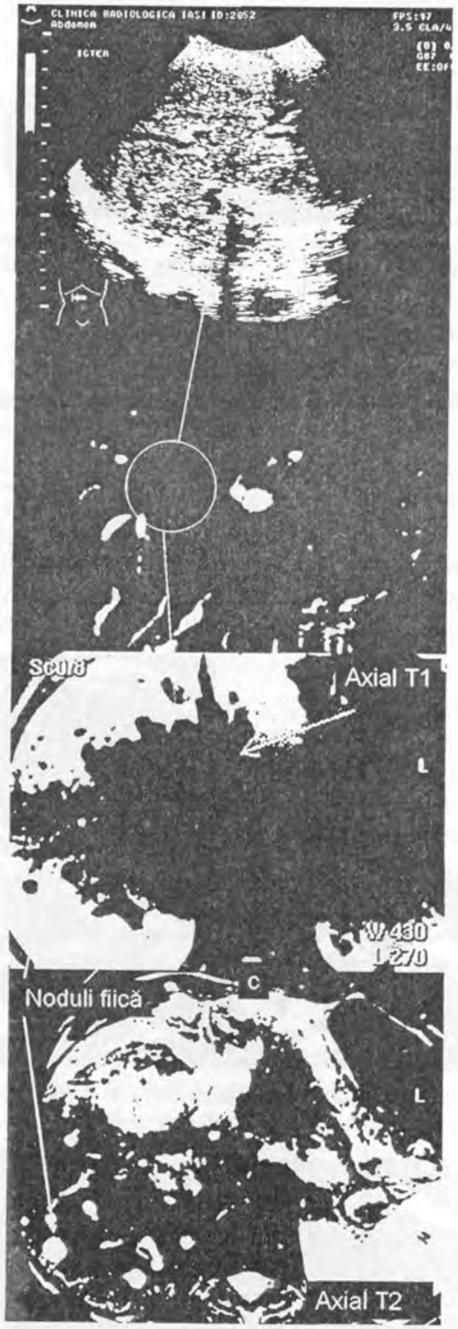


Fig. 6. Hepatom cu invazie hilară. a. Aspect ecografic. b. MRCP : aspectul nu permite diferenţierea de colangiocarcinom. c. Secţiunile axiale IRM evidenţiază aspect sugestiv pentru hepatom cu identificarea de noduli fiică

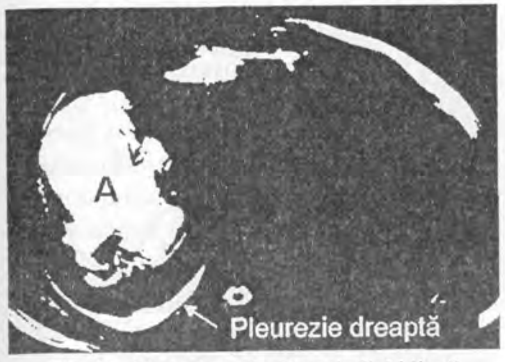


Fig. 7. Abces hepatic. Reacţie lichidiană pleurală dreaptă

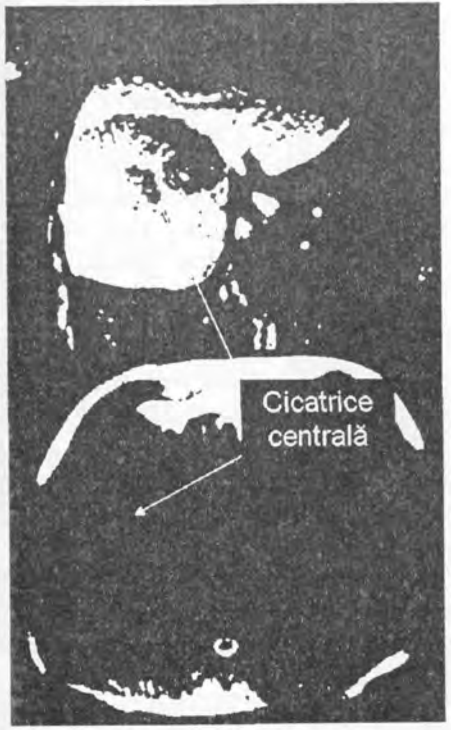


Fig. 9. Hiperplazie nodulară focală. Leziune voluminoasă bine delimitată cu cictrice stelată centrală

O altă leziune voluminoasă suspicionată de a fi hepatom a exprimat caractere IRM sugestive pentru hiperplazie nodulară focală (fig. 9).

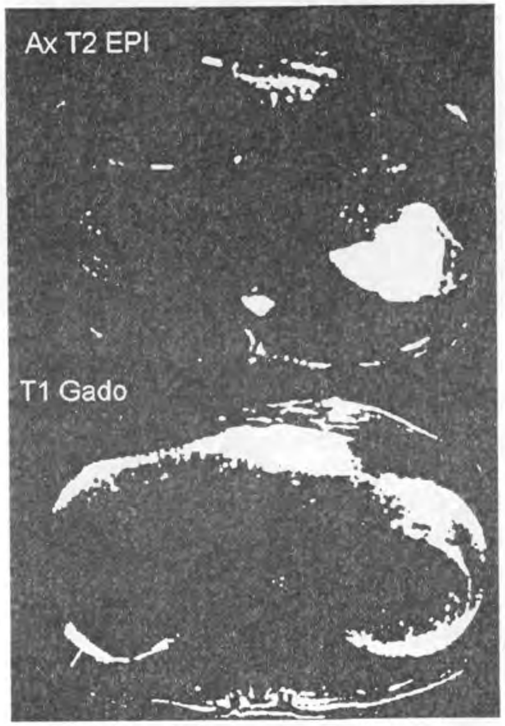


Fig. 8. Chist hidatic complicat, fisurat, cu membrane plicaturate, care nu „captează” contrast paramagnetic

Unul din cazurile de hepatom studiate a beneficiat de tratament prin chemoembolizare. Rezultatele au fost urmărite, de asemenea, prin explorare IRM. Pacientul are în acest moment 2 ani de la diagnostic, leziunea fiind staţionară (fig. 10 a, b şi c).

Într-un alt caz, de această dată cu metastaze hepatice suspicionate ecografic, fără a avea o leziune primară certă se solicită examenul IRM care confirmă leziunile secundare. Secvenţa MRCP evidenţiază uşoară dilatare a căilor biliare externe, fără dilatare a CBIH ceea ce a determinat continuarea examenului, având ca ţintă pancreasul. Astfel se identifică leziunea primară, un carcinom al procesului uncinat (fig. 11a şi b).

DISCUŢII

Diagnosticul şi tratamentul leziunilor hepatice s-a îmbunătăţit considerabil în ul-

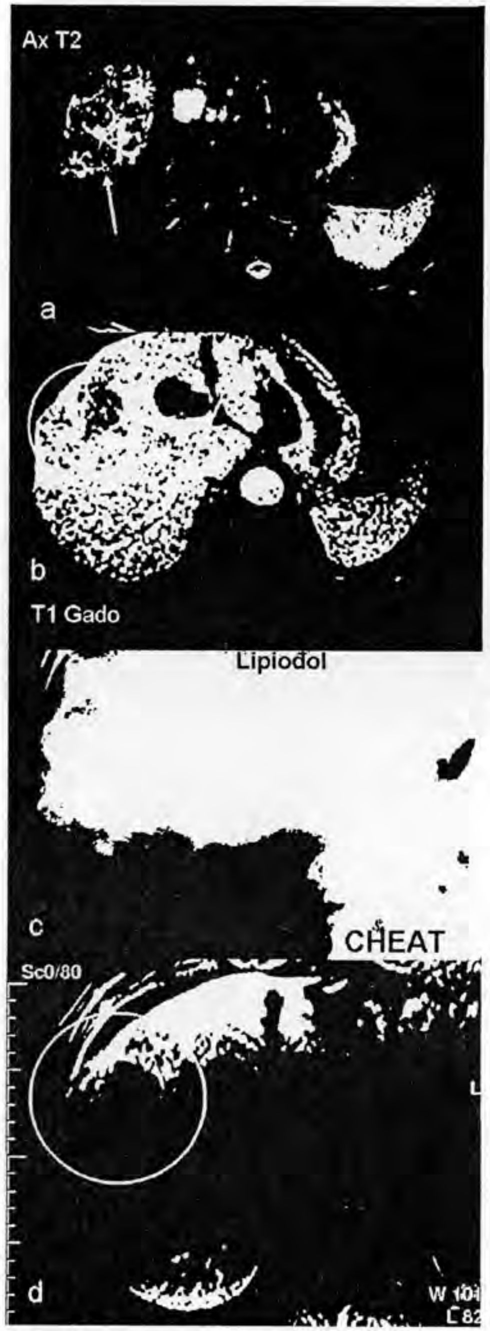


Fig. 10. Hepatom. a. şi b. Secvenţe native şi post-contrast. b. CHEAT hepatică cu lipiodol. d. Secvenţă IRM post-contrast care evidenţiază contrastare numai periferic ; necroză tumorală extensivă

tima decadă. Se pot realiza rezecţii hepatice extinse cu morbiditate şi mortalitate minime, tratamente minim invazive (crioablaţia, ablaţia cu unde de radiofrecvenţă), chemoembolizare arterială hepatică, ca şi embolizarea portală (pregătire pentru rezecţie). Astfel, diagnosticul precis al leziunilor hepatice este un factor critic în alegerea conduitei terapeutice (1,2).

Diferenţierea leziunilor focale hepatice se bazează pe caracteristicile semiologice exprimate de acestea pe diversele secvenţe IRM.

Protocolul de rutină (3) cuprinde secvenţe axiale ponderate T1 şi T2 FSE la se pot adăuga în funcţie de necesităţi secvenţe coronale. De asemenea, pentru caracterizarea leziunilor şi a relaţiei cu structurile vasculare hepatice este necesară administrarea mediului de contrast paramagnetic, mai ales în situaţia în care sancţiunea este chirurgicală. Pentru caracterizarea leziunilor cu impact asupra arborelui biliar este necesară colangiografia RM.

Diferenţierea leziunilor hepatice benigne de cele maligne nu este întotdeauna simplă. Astfel, nu întotdeauna leziuni de mari dimensiuni, cu structură neomogenă sunt hepatocarcinoame, aşa cum leziuni multiple hepatice, chiar la pacienţi cu cancere cunoscute nu sunt întotdeauna metastaze.

Vom discuta în continuare caracteristicile câtorva dintre cele mai importante leziuni întâlnite şi posibilităţile de diferenţiere (3,4,5,6,7).

Hemangioamele prezintă la examenul IRM acealeaşi caractere de încărcare cu mediu de contrast ca şi la examenul CT, respectiv cele trei tipuri cunoscute : captare uniformă, rapidă (cele mici) ; captare nodulară periferică cu progresie centripetă şi tendinţă la uniformizare sau captare nodulară periferică cu păstrarea aspectului hipointens central (leziunile mari).

Aspectul hepatocarcinoamelor (CHC) este foarte variabil mai ales în ceea ce priveşte aspectul în T1. Hipersemnalul în T1 poate reprezenta hemoragie intratumorală sau grăsime (importanţa secvenţelor FS). Pe secvenţele ponderate T2 CHC este tipic hiperintens faţă de ficatul adiacent. Leziunile încapsulate prezintă un inel periferic hipointens T1 reflectând natura fibroasă a capsulei. CHC îşi creşte intensitatea semnalului post-contrast. Leziunile mari pot prezenta model de captare „în mozaic", capsulă, extensie extracapsulară cu formarea de noduli „fiică", invazie vasculară, tromboză portală secundară. Progresele înregistrate de imagistica RM au făcut ca limita la care CHC este considerat de mici dimensiuni să devină 2 cm (faţă de 4,5 cm cât era iniţial).

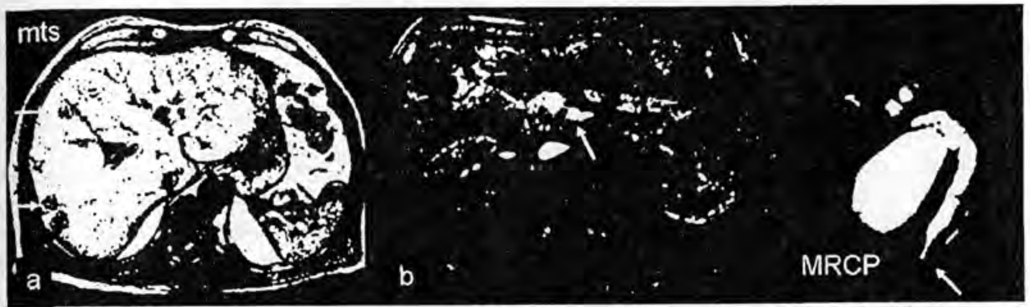


Fig. 11. Carcinom pancreatic cu metastaze hepatice. a. Leziuni secundare mici. b. Masă hipointensă post-contrast la nivelul procesului uncinat ; uşoară dilatare a căilor biliare externe

IRM este utilă în diferenţierea CHC de nodulii de regenerare care exprimă semnal hipointens pe toate secvenţele de puls (SE, IR sau GRE).

O altă problemă o reprezintă diferenţierea hiperplaziei nodulare focale (HNF) de adenoame (aceeaşi populaţie de risc), CHC fibrolamelar. HNF nu are potenţial de malignizare şi rareori prezintă hemoragie intratumorală spre deosebire de adenoame. La examenul IRM HNF este tipic izointens cu ficatul pe imaginile T1 şi uşor hiperintens în T2. Pe secvenţele T1 HNF prezintă o arie centrală hipointensă T1 şi hipo- sau hiperintensă T2 – cicatrice centrală (50% din cazuri) ; în rest aspectul este relativ omogen. Post-contrast, datorită caracterului lor vascular, au tendinţa să îşi crească semnalul şi poate fi izointens cu ficatul în 1-2 min, cu excepţia cicatricei centrale.

Metastazele se prezintă ca leziuni focale, de cele mai multe ori rotunde, în hiposemnal T1 şi uşor crescut în T2, ceea ce poate pune probleme de diferenţiere faţă de hemangioame, mai ales în situaţia când sunt hipervasculare. Post-contrast însă tendinţa hemangioamelor este de a îşi păstra semnalul hiperintens un timp mai îndelungat şi pot deveni cel mult izointense cu parenchimul hepatic, în timp ce metastazele devin hipointense faţă de ficat la studiile dinamice.

CONCLUZII

IRM reprezintă o alternativă viabilă pentru diagnosticul şi diferenţierea leziunilor focale hepatice.

Caracterizarea şi stadializarea leziunilor hepatice se poate face prin utilizarea agenţilor de contrast paramagnetici care nu prezintă riscurile cunoscute ale substanţelor iodate ; un alt avantaj al IRM este absenţa radiaţiilor ionizante.

Secvenţele native ponderate T1 şi T2 FSE, folosirea secvenţelor cu saturarea grăsimii, ca şi achiziţiile SPGRE post-contrast sunt foarte importante pentru diagnostic ; alegerea corectă a timpului de achiziţie – faţă de momentul administrării mediului de contrast – ca şi controlul respiraţiei din partea pacientului sunt factori critici pentru calitatea examenului.

Procedurile invazive, cum este angiografia selectivă pot fi astfel evitate, fiind rezervate tratamentului tumorilor nerezecabile.

BIBLIOGRAFIE

1. Vauthey JN, Rousseau DL. Liver Imaging. A Surgeon's Perspective. *Clin Liver Dis* 2002 ; 6 : 271–295.
2. Reddy SI, Grace ND. Liver Imaging. A Hepatologist's Perspective. *Clin Liver Dis* 2002 ; 6 : 297– 310.
3. Kamel IR, Bluemke DA. MR imaging of liver tumors. *Radiol Clin N Am* 2003 ; 41 : 51–65.
4. Hussain SM, Semelka RC, Mitchell DG. MR Imaging of hepatocellular carcinoma. *MRI Clin N Am* 2002 ; 10 : 31-52.
5. Pedro MS, Semelka RC, Braga L. MR Imaging of hepatic metastasis. *MRI Clin N Am* 2002 ; 10 : 15-29.
6. Levy AD. Malignant Liver Tumors. *Clin Liver Dis* 2002 ; 6 : 147–164.
7. Mortele KJ, Ros PR. Benign Liver Neoplasms. *Clin Liver Dis* 2002 ; 6 : 119–145.

NOUTĂŢI

ELIBERAREA FLUORULUI DE CĂTRE MATERIALELE MODERNE DE RESTAURARE CORONARĂ DENTARĂ

Avantajele utilizării fluorului în prevenţia cariei dentare sunt deja bine cunoscute, ceea ce a determinat numeroşi producători să includă compuşi fluoruraţi în compoziţia unor materiale utilizate în stomatologia restaurativă. Un astfel de material care ar avea şi capacitatea de a incorpora fluor din aplicaţii topice, pentru ca apoi să-l elibereze lent şi treptat în mediul oral şi ţesuturile dentare adiacente, ar fi extrem de eficient în profilaxia recidivei de carie la nivelul leziunii tratate precum şi în prevenirea apariţiei altor leziuni la distanţă. Autorii studiului evaluează capacitatea de a elibera fluor anterior şi ulterior fluorizărilor topice pentru cinci tipuri de materiale utilizate în terapia de restaurare coronară : un ciment ionomer de sticlă tradiţional : Fuji Ionomer Type II, un ciment ionomer modificat cu răşină – Fuji Ionomer Type II LC, două materiale de tip giomer - Reactmer Paste şi Beautiful, un compozit cu conţinut de fluor – Unifil F şi o răşină compozită fără fluor – AP-X. Eşantioanele au fost hidratate timp de 24 de ore, după care au fost stocate în apă timp de 21 de zile, cantitatea de fluor eliberată fiind evaluată periodic cu ajutorul unui analizator electronic. După 21 de zile, probele au fost fluorizate zilnic timp de 5 minute cu o soluţie de NAF 1000ppm, timp de 14 zile, perioadă în care a continuat monitorizarea eliberării de fluor. După 14 zile, probele au fost stocate în apă timp de 7 zile şi eliberarea de fluor a fost reevaluată. Rezultatele analizei statistice au arătat că la o zi după iniţierea procedurilor de fluorizare, nu au existat diferenţe semnificative între ionomerul de sticlă tradiţional şi ionomerul modificat cu răşină, dar au existat diferenţe semnificative între aceste două materiale şi Beautifil şi Unifil F. După această zi au existat diferenţe semnificative între cele două cimenturi ionomere şi şi celelalte materiale. Toate materialele testate au prezentat o scădere a eliberării de fluor la 7 zile după terminarea fluorizării. Pe de altă parte, giomerii au prezentat o eliberare mai redusă de fluor la o zi după finalizarea fluorizării comparativ cu ziua 21, în timp ce pentru răşina compozită AP-X, eliberarea de fluor nu a fost semnalată după perioada de imersie. În concluzie, fluorizările topice ale materialelor de restaurare dentară au efect diferit în funcţie de material. Singurele materiale care par să poată stoca fluor din aceste aplicaţii pentru a-l elibera ulterior, sunt cimenturile ionomere de sticlă, dar chiar şi în cazul acestora fenomenul diminuă semnificativ într-un timp relativ scurt (Okuyama K, Murata Y, Pereira PN, Miguez PA, Komatsu H, Sano H. Fluoride release and uptake by various dental materials after fluoride application. *Am J Dent* 2006 ; 19 (2) : 123-127.)

Gianina Iovan

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 3

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE ARTICOLE ORIGINALE

SUPRAVIEŢUIREA GLOBALĂ ÎN LIMFOAME MALIGNE LA COPIL APRECIATĂ PRIN METODA KAPLAN MAIER

Aurica Rugină[1], Ingrid Miron[2], D. Moraru[3], I. Tansanu[1], Doina Georgescu[4], Doina Mihăilă[4]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica a II-a Pediatrie
2 Clinica a IV-a Pediatrie
3 Clinica a III-a Pediatrie
Spital Clinic de Urgenţe Copii "Sf. Maria" Iaşi
4 Laboratorul de Hematologie

THE GLOBAL SURVIVAL RATE CALCULATED BY KAPLAN MAIER METHOD IN CHILDREN WITH MALIGNANT LYMPHOMAS (Abstract) : The Kaplan Maier method is being used in oncology in order to calculate the survival rate during/at the end of the study. The purpose of this study is the assessment of the survival period referred to the clinical and histopathological state, laboratory findings, the diagnostic and treatment time. The material of the study is a LIMCO group (n=308 cases) hospitalized in the Oncology Department of the Children's Clinical and Emergency Hospital "Sf. Maria", Iaşi between 1980 – 1995. The LIMCO group was divided in 2 smaller groups : LMH group (110 cases) and a LMNH group (198 cases). The results statistical analysis was made by χ^2, Long-Rank and Breslow test. The results established a series of favorable LIMCO prognostic factors referred to the clinical state I–II, the histopathological type, normal or pathological laboratory findings at the first admission and the quality of the remission after the multimodal treatment. **Key words** : GLOBAL SURVIVAL RATE, MALGNANT LYMPHOMAS, CHILDREN

Exceptând primul an de viaţă, ce are o patologie oarecum diferită de alte vârste, tabloul actual al morbidităţii şi mortalităţii copilului 1-16 ani este dominat – în pondere şi tendinţe variate cu vârsta – de traumatisme-intoxicaţii, boli respiratorii acute, boli infecţioase şi tumori maligne (tab. I).

Metoda Kaplan-Maier se aplică în oncologie pentru calculul supravieţuirii în timpul/la sfârşitul studiului. Rezultatele folosesc în aprecierea evoluţiei bolii şi eficacităţii terapiei aplicate pentru comparaţii între stadii clinice de boală, grade de remisiune, grupe de bolnavi, cu/între localizări canceroase, cu alte studii în aceeaşi temă ş.a. (2).

SCOPUL STUDIULUI

Constă în aprecierea duratei supravieţuirii cazurilor cu limfoame maligne Hodgkin (LMH) şi limfoame maligne non-Hodgkin (LMNH) în raport cu stadiul clinic, histopatologic, teste de laborator, precocitatea diagnosticului şi tratamentului, prin metoda Kaplan Maier.

MATERIAL ŞI METODĂ

Cunoaşterea fenomenului limfoame maligne la copil (LIMCO) s-a efectuat pe copiii spitalizaţi în secţia de oncologie a Spitalului Clinic de Urgenţă Copii "Sf. Maria", Iaşi în perioada 1980-1995 (studiu retro-

TABELUL I

Tabloul mortalităţii la vârstele 1-16 ani în România-1994 (la 100 din total decese)

Cauze	%
Traumatisme, intoxicaţii	40.5%
Boli acute respiratorii	16.3%
Boli infecţioase	13.4%
Tumori maligne	10.4%
Boli neurologice şi a organelor de simţ	7.8%
Anomalii congenitale	5.1%
Boli digestive	2.7%

TABELUL II

Mărimea şi structura loturilor de studiu şi martor

	LMH		LMNH	
Vârsta	Bolnavi	Martor	Bolnavi	Martor
0-4 ani	34	70	68	138
5-9 ani	38	80	64	130
10-14 ani	35	72	55	110
15-16 ani	3	8	11	22
Total	110	230	198	400

spectiv). S-a apreciat şi evoluţia sub tratamentul multimodal specific aplicat (studiu retroprospectiv). Selectarea cazurilor în loturile de studiu s-a bazat pe criterii/condiţii obligatorii de îndeplinit privind aspectele clinice ale bolii, examenele de laborator specifice (hematologice, biochimice, imunologice), aspectele imagistice şi examenele histopatologice ce existau în documentele medicale de bază (foi de observaţie - de la prima şi reinternări, registre cu examene histopatologice, registre de radiologie ş.a.) ale cazurilor din perioada luată în studiu. Formarea loturilor martor/control s-a efectuat prin metoda perechilor, necesare anchetelor analitice retrospective. Nominalizarea acestor cazuri s-a făcut la hazard din spitalizaţii în aceeaşi perioadă cu alte boli (grup heterogen de boli) în structuri comparabile pe sexe şi grupe de vârstă similare cu loturile de studiu (tab. II).

Principiul metodei Kaplan Maier este următorul: probabilitatea ca un bolnav să supravieţuiască o anumită perioadă este în funcţie de probabilitatea de a ajunge în această perioadă. Datorită operaţiilor laborioase a fost folosită iniţial pentru efective mici. Folosirea computerului permite aplicarea ei şi la efective mari de bolnavi.

Formula de calcul:

$$S_i = \Pi\,(r_i - d_i)/r_i$$

S_i = supravieţuirea la interval/perioadă i;

Π = produs;

r_i = număr bolnavi expuşi riscului în perioada i;

d_i = număr decese în perioada i.

În operaţiile de calcul datele sunt aranjate de computer în ordinea crescândă a supravieţuirii notând distinct cazurile pierdute/retrase. Tabelul de lucrul conţine: numărul curent dat bolnavului; supravieţuirea în luni/ săptămâni a bolnavului; dacă a decedat sau nu la data calculelor, numărul bolnavilor expuşi riscului (r_i), supravieţuirea pentru durata r_i-d_i/r_i şi supravieţuirea cumulată $S_i = \Pi(r_i - d_i)/r_i$.

Metoda a fost aplicată lotului LMH şi LMNH apelând la ajutorul unui computer pentru supravieţuirea globală, supravieţuirea la bolnavii cu diferite localizări, cu pozitivitatea unor markeri sau examene clinice de laborator pe stadii clinice de boală.

Rezultatele obţinute au fost analizate statistic prin testul χ^2, Long-Rank şi Breslow. Când au existat diferenţe semnificative ($p < 0.05$), parametrul respectiv a fost denumit cu valoare prognostică (factor de prognostic). Când $p = 0.05$ parametrul respectiv nu este factor de prognostic ci de evolutivitate a bolii.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Supravieţuirea globală în lotul LMH tratat (n=110 cazuri) a fost de 92% la 20 de luni de urmărire, de 84% la 40 luni, 74% la 60 de luni şi 68% la 100 de luni (fig. 1). Au fost cazuri în lot urmărite şi după acest interval (până la 168 luni), dar numărul mic face ca probabilitatea de a greşi în aprecierea supravieţuirii să fie mare şi în

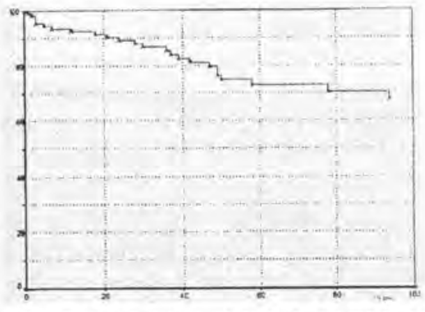


Fig. 1. Supravieţuirea globală în LMH la 100 din total cazuri (n=104)

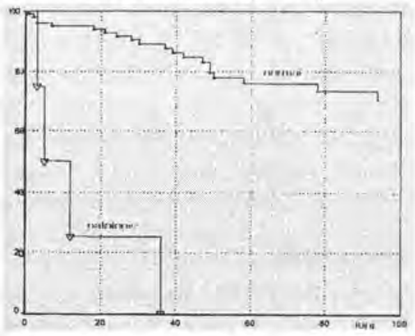


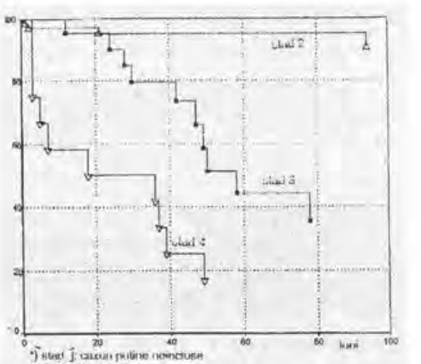
Fig. 3. Supravieţuirea la cazurile cu LDH patologic la prima internare la 100 din total cazuri LMH (n=108)

consecinţă, ne-am oprit în aprecierea acestui parametru la 100 luni de la diagnostic.

Deşi tratamentele moderne au prelungit durata de viaţă a copiilor cu LMH (3), extinderea bolii (studiul clinic) rămâne factorul principal de prognostic (4). Aprecierea supravieţuirii cumulate după stadiul clinic de boală este prezentată în fig. 2.

Se remarcă faptul că bolnavii din stadiul clinic II au o supravieţuire de 96% la 60 luni şi 94% la 100 luni, cei din stadiul III 48% la 60 luni şi 38% la 80 luni, iar cei din stadiu IV de 50% la 20 luni şi 18% la 60 luni. Diferenţele de supravieţuire între stadiile clinice sunt statistic semnificative ($p < 0.05$) conferindu-i acestui parametru valoare de factor de prognostic.

După stadiul "patologic" sunt diferenţe statistic semnificative între formele cu predominanţă limfocitară, care au supravieţuire de 91% la 80 luni şi scleroză nodulară şi celularitate mixtă cu supravieţuire de 70% la 80 luni, dar mai ales la cei cu depleţie limfoidă, cu supravieţuire 40% la 40 luni. Nu sunt diferenţe statistice ($p > 0.05$) între formele cu scleroză nodulară şi cele cu celularitate mixtă.



*) stad I: cazuri puţine neincluse
6 cazuri refuză tratam.

Fig. 2. Supravieţuirea cumulată pe stadii clinice în LMH la 100 din total cazuri (n=104)

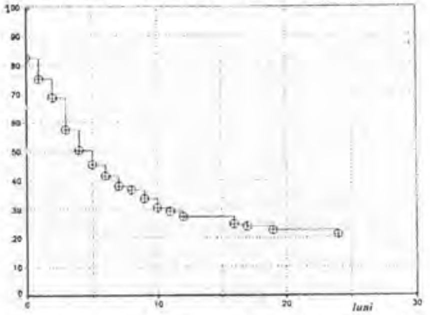


Fig. 4. Supravieţuirea globală în LMNH n=198, la 100 din totalul cazurilor

Dintre investigaţiile de laborator analizate în raport cu supravieţuirea globală a lotului LMH s-a observat diferenţă statistic semnificativă ($p < 0.05$) pentru determinarea LDH (fig. 3). Valori ale LDH sub 200u/ml la prima internare la 98 cazuri se asociază cu o supravieţuire de 74% din cazuri la peste 90 luni urmărire, faţă de valorile peste 200 u/ml la 6 cazuri, care se asociază cu o supravieţuire zero la 40 luni. Rezultă că LDH crescut la prima internare poate fi considerat factor de prognostic nefavorabil.

Supravieţuirea globală în lotul LMNH tratat (n=198 cazuri) a fost de 20% la 30

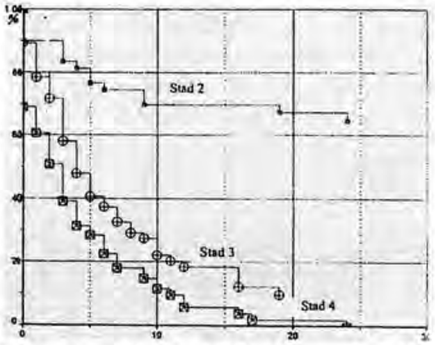


Fig. 5. Supravieţuirea globală pe stadii clinice LMNH

luni urmărire, evoluţia cazurilor fiind caracteristică printr-o cădere foarte rapidă a curbei de supravieţuire în primele 8 luni de la diagnostic (fig. 4). Rezultatele noastre sunt sub ratele de supravieţuire publicate pentru limfoamele diseminate cu o supravieţuire de 50-75% la 36-60 luni (5). De aceea, am cercetat acest parametru în relaţie cu localizarea abdominală sau nonabdominală a LMNH, cu stadiile clinice şi cu gradul remisiunii, pentru a găsi factori prognostici care ar putea explica acest fapt.

Localizarea abdominală (fig. 5) are o supravieţuire mai bună la 30 luni de la diagnostic, respectiv 40%, faţă de localizarea nonabdominală la care supravieţuirea este de aproximativ 10%. Diferenţa este statistic semnificativă ($p<0.05$), deci localizarea abdominală a LMNH are un prognostic mai bun. Supravieţuirea globală pe stadii clinice de boală (fig. 5) arată o supravieţuire de 70% la 30 luni de la diagnostic pentru bolnavii diagnosticaţi în stadiul II. Necesitatea unui diagnostic precoce este imperioasă pentru practica pediatrică, deoarece se observă că diferenţa dintre supravieţuirea în stadiul II şi celelalte stadii este semnificativă ($p<0.05$). Rezultă că diagnosticul în stadiul de boală localizată, când şi chimioterapia este mai puţin agresivă, este cel mai important factor de prognostic.

În funcţie de calitatea remisiunii se observă diferenţe statistic semnificative între remisiunea completă care determină o supravieţuire la 30 luni de 55-60% cazuri, remisiune parţială, care are o supravieţuire la 20 luni în jur de 5% şi boală evolutivă cu supravieţuirea zero la 8 luni. Obţinerea remisiunii complete după tratament reprezintă un factor de prognostic favorabil, cu speranţa de supravieţuire spre 5 ani, când boala poate fi considerată teoretic vindecată.

CONCLUZII

Aprecierea ratei de supravieţuire globală în LIMCO, prin metoda Kaplan Meier, a permis stabilirea unor factori de prognostic ai bolii.

Factorii cu prognostic favorabil în lotul LMH sunt: stadiul clinic I-II, tipul histopatologic cu predominanţă limfocitară, LDH normal la prima internare şi remisiunea completă pe termen lung.

Factorii cu prognostic favorabil în lotul LMNH sunt: stadiul clinic I-II, localizarea abdominală, calitatea remisiunii, tipul histologic limfoblastic sau nonlimfoblastic şi valoarea normală a beta$_2$-microglobulinei la prima internare

BIBLIOGRAFIE

1. *** *Breviar de statistică sanitară*. Bucureşti: CCSS-MS, 1960-1995.
2. Ghilezan N. *Oncologie generală*. Bucureşti: Ed. Medicală, 1992, 367-368.
3. Urba JW, Longo DL et al. Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1992; 326 (10): 678-687.
4. William WJ, Beutler E, Erslev AJ, Litchtmen MA. *Hematology*. International Edition. 4th ed. New York: McGraw-Hill Co, 1991, 905-1005.
5. Simon R, Durrleman S, Hoppe RH et al. The non-Hogkin lymphoma. Pathologic classification project. Long-term follow-up of 1153 patients with non-Hodgkin lymphomas. *Ann Intern Med* 1988; 5: 939-945.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 3

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE **CAZURI CLINICE**

PRIMA OPERAŢIE DE BY-PASS CORONARIAN LA UN PACIENT DIALIZAT CRONIC ÎN IAŞI

Adina Olan[1], L. Segall[2], L. Stoica[3], P. Gusbeth-Tatomir[2], Carmen Cristea[3], Sânziana Patrulea[3], Nicoleta Mardare[2], M. Balasanian[3], A. Covic[2]
Spitalul Clinic "Dr. C.I. Parhon" Iaşi
1 Clinica a IV-a Medicală-Nefrologie
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2 Clinica a IV-a Medicală-Nefrologie
3 Centrul de Cardiologie Iaşi

THE FIRST CASE OF CORONARY ARTERY BY-PASS GRAFTING SURGERY (CABG) IN A PATIENT ON MAINTENANCE DIALYSIS IN IAŞI (Abstract). Coronary artery disease has a significantly higher prevalence in chronic dialysis patients compared to the general population, explained by a cluster of non-specific and specific (uremia-associated) cardiovascular risk factors, typical for these patients. Nephrologists and cardiovascular surgeons worldwide are rather reluctant to offer CABG to dialysis patients, because of concerns about higher risks associated with this procedure in this frail population. However, there is an increasing opinion supporting a more aggressive management of coronary artery disease in uremic individuals. To illustrate this "positive attitude", we report here the first dialysis patient ever treated by CABG in Iaşi; his good outcome was both rewarding and encouraging for us all. **Key words**: CORONARY ARTERY DISEASE, CORONARY ARTERY BY-PASS GRAFTING, DIALYSIS

Pacienţii cu insuficienţă renală cronică terminală şi dializă cronică (hemodializă şi dializă peritoneală) prezintă importante anomalii structurale şi tulburări funcţionale cardiovasculare (CV) (1). Astfel, s-a demonstrat că, la pacienţii dializaţi, calcificările coronariene sunt semnificativ mai numeroase decât la subiecţii de control. După diverse studii, prevalenţa bolii coronariene la populaţia dializată variază între 24% şi 85% (2). Complicaţiile CV (infarctul miocardic, insuficienţa cardiacă, accidentul vascular cerebral) determină o treime din totalul numărului de zile de spitalizare anuale (3) şi 60% din totalul deceselor, reprezentând prima cauză de morbi-mortalitate la aceşti pacienţi (4). Riscul de deces de cauză CV al unui pacient dializat este de 10-20 ori mai mare decât al unui individ non-uremic de aceeaşi vârstă (5). Explicaţia acestei "epidemii CV" la pacienţii uremici rezidă probabil în expunerea lor îndelungată la un număr mare de factori de risc - nespecifici (întâlniţi şi la populaţii non-renale), ca fumatul, diabetul zaharat sau hipertrofia ventriculară stângă (HVS), şi specifici (asociaţi uremiei şi dializei), cum sunt toxinele uremice, anemia, tulburările metabolismului fosfo-calcic, complexul malnutriţie-inflamaţie, bioincompatibilitatea sistemelor de dializă şi alţii. Trebuie remarcat, totuşi, aşa-numitul "paradox al factorilor de risc" sau "epidemiologia inversă", care se referă la o serie de factori, precum tensiunea arterială, indicele de masă corporală, colesterolemia sau homocisteinemia, factori care, contrar celor observate în populaţia generală, se corelează invers cu morbi-mortalitatea CV la subiecţii dializaţi (6). În lipsa unor date epidemiologice clare, abordarea factorilor de risc la bolnavii cu insuficienţă renală este controversată şi se bazează, de cele mai multe ori, pe extrapolarea ghidurilor terapeutice ce se adresează populaţiei generale.

PREZENTARE DE CAZ

Pacientul N.V., de sex masculin, în vârstă de 54 ani, cu nefropatie urică şi insuficienţă renală cronică din 1999, tratat prin dializă peritoneală continuă ambulatorie din 2002 şi suferind de angină pectorală de efort din 2004, se internează în Clinica de Nefrologie în luna octombrie 2005 pentru agravarea anginei, cu creşterea frecvenţei şi a duratei crizelor şi apariţia lor şi în repaus. Pacientul este în plus purtător de hepatită cronică cu virus hepatitic C, depistată în luna mai 2005. Urmează tratament la domiciliu cu LOKREN (betaxolol) 20 mg/zi, ISODINIT (isosorbid dinitrat) 60 mg/zi, EDNYT (enalapril) 20 mg/zi, NIFEDIPIN R 60 mg/zi, FERRETAB (fumarat feros + acid folic) 1 cp/zi, ASPIRINA 125 mg/zi şi INTERFERON ALFA 135 mg/săptămână.

Examenul clinic la internare relevă: temperatura 36,7°C, greutatea 70 kg, frecvenţa cardiacă 56/min, TA 170/100 mm Hg în clinostatism, cu hipotensiune ortostatică simptomatică (130/80 mm Hg), anurie, absenţa edemelor, ascultaţie pulmonară normală, zgomote cardiace ritmice, fără sufluri, fără frecătură pericardică, fără semne de insuficienţă cardiacă stângă sau dreaptă. Examenele ORL şi stomatologic depistează o sinuzită fronto-maxilară bilaterală şi o parodontită marginală cronică (asimptomatice).

Biologic: Hb = 10,1 g/dl, Ht = 30%, GA = $7000/mm^3$, colesterol total = 257 mg/dl, HDL-colesterol = 41 mg/dl, LDL-colesterol = 163 mg/dl, trigliceride = 262 mg/dl, Ca = 8,87 mg/dl, P = 7,8 mg/dl, produs Ca × P = 68,6 mg^2/dl^2 (peste limita superioară acceptată = 55 mg^2/dl^2). Testele de eficienţă a dializei peritoneale indică valori subnormale: $Kt/V_{uree} = 1,19$ ($N > 2$), wCcr 30 l ($N > 60$).

ECG: Ritm sinusal 55/min, semne de HVS, tulburări mixte de fază terminală: segment ST subdenivelat, cu pantă descendentă şi amplitudine 1-2 mm în DI, V1-V6 şi undă T negativă, amplă (2-7 mm), ascuţită, simetrică în DI, aVL, V1-V6. Enzimele de citoliză miocardică: normale. Radiografia toracică: cord cu arcul inferior alungit, uşoară bombare a arcului inferior drept şi calcificări în butonul aortic. Echocardiografic: calcificare de inel mitral posterior, insuficienţă mitrală grad I, HVS concentrică, disfuncţie diastolică de tip restrictiv a VS, contractilitatea VS cvasi-normală, fracţie de ejecţie = 47%. Angiografia coronară: afectare univasculară, a arterei descendente anterioare (LAD), cu o stenoză scurtă, excentrică, de 99% la nivelul ostiumului şi o altă stenoză lungă, excentrică, de 75% în segmentul al 2-lea. Date fiind complexitatea leziunilor şi riscul de ocluzie a arterei circumflexe, s-a optat pentru chirurgia de by-pass coronarian.

În timpul internării, pacientul a primit tratament cu: LOKREN 20 mg/zi, EDNYT 30 mg/zi, NORVASC (amlodipină) 10 mg/zi, PHYSIOTENS (moxonidină) 0,2 mg/zi, ASPIRINă 125 mg/zi şi SORTIS (atorvastatină) 10 mg/zi. Nu a mai prezentat dureri anginoase.

Au fost eradicate cu antibiotice focarele infecţioase – sinuzita şi parodontita.

S-a realizat o revascularizare miocardică prin anastomoza arterei mamare interne stângi (AMIS) pe artera interventriculară anterioară. După sternotomia mediană s-a prelevat AMIS tip scheletizat şi s-a instalat o circulaţie extracorporeală (CEC) între o canulă arterială inserată în aorta ascendentă şi o canulă venoasă unică atriocavă. La priming-ul obişnuit folosit pentru amorsarea circuitului de CEC (1800 ml dintr-un amestec de soluţii Ringer lactat, manitol, Gelofusine, bicarbonat, heparină) s-au adaugat 240 ml de masă eritrocitară de sânge izogrup şi 200 ml de antifibrinolitic (TRASYLOL). Protecţia miocardică după clamparea aortei a fost asigurată prin injecţia în rădăcina aortei a unei soluţii cardioplegice cu sânge rece hiperpotasemic şi prin aspirarea cavităţilor stângi cu o canulă inserată în atriul şi ventriculul stâng prin vena pulmonară superioară dreaptă. Anastomoza AMIS cu artera stenozată (LAD) s-a realizat cu un surjet de fir Prolene 8.0. La sfârşitul CEC s-a realizat ultrafiltrarea pacientului (2850ml) şi s-au administrat încă 240 ml de masă eritrocitară izogrup. CEC a fost condusă în hipotermie moderată cu temperatura cea mai joasă 34,4°C, realizându-se 100% din debitul teoretic, la o presiune de 80 mmHg. Mediastinul a fost drenat printr-un tub pericardic şi unul retrosternal.

Evoluţia postoperatorie imediată a fost favorabilă, pacientul nu a necesitat cantităţi suplimentare de produse sangvine faţă de pacienţii cu diureza conservată, dar a fost necesară înlocuirea dializei peritoneale care devenise ineficace cu hemodializa.

La 3 luni după intervenţie, pacientul era asimptomatic şi stabil electro- şi echocardiografic, sub tratament cu: LOKREN 20 mg/zi, FOSINOPRIL 20 mg/zi, NIFEDIPIN R. 40 mg/zi, ASPIRINĂ 125 mg/zi.

DISCUŢII

Pacientul uremic este, de regulă, considerat un individ cu risc cardiovascular foarte înalt (similar pacienţilor cu antecedente de infarct miocardic), care necesită măsuri de prevenţie agresive (1). La pacientul N.V. s-au putut evidenţia multipli factori de risc, în afara uremiei: hipertensiunea arterială, HVS, anemia, dislipidemia şi hiperfosforemia.

Angiografia coronariană reprezintă investigaţia esenţială pentru diagnosticul bolii coronariene, oferind informaţii precise asupra sediului, numărului, aspectului, lungimii şi severităţii stenozelor ateromatoase, indispensabile pentru orientarea atitudinii terapeutice. Nu au fost publicate studii comparative privind rata complicaţiilor coronarografiei la pacienţii dializaţi faţă de cei non-renali. Există însă rezerve legate de nefrotoxicitatea substanţelor de contrast la bolnavii dializaţi cu funcţie renală reziduală, deşi riscul poate fi redus semnificativ printr-o hidratare I.V. adecvată înainte de procedură (7). Această problemă nu s-a pus, desigur, la pacientul nostru, deja anuric.

Chiar în ţările dezvoltate, boala coronariană la pacienţii dializaţi pare să fie subtratată (1). Acest fapt se explică probabil prin: adresarea tardivă a pacientului la nefrolog şi/sau la cardiolog, erori de diagnostic (dispneea cardiogenă este adesea interpretată drept necomplianţă la restricţia hidrică) şi insuficienţa resurselor materiale. Nu în ultimul rând, se adaugă lipsa dovezilor de clasă A care să susţină beneficiile revascularizării miocardice la pacienţii uremici.

Opiniile asupra tratamentului optim al bolii coronariene la pacienţii uremici sunt variabile. Un studiu a arătat că angioplastia coronariană are un risc de mortalitate intraspitalicească mai mic decât chirurgia de by-pass (6,4% vs 8,6%) (8), susţinând prioritatea primei metode. Alte studii promovează chirurgia, demonstrând că supravieţuirea la 2 ani este superioară (77,4% vs 51,9% după angioplastie) (9) şi că rata restenozărilor este mai mică (10).

Chirurgia de revascularizare miocardică la pacienţii dializaţi pune probleme suplimentare faţă de pacienţii cu funcţie renală normală, în ceea ce priveşte: a) tehnica chirurgicală, b) alegerea grefonului, c) circulaţia extracorporeală şi d) anestezia şi terapia postoperatorie.

a) Arterele coronare sunt masiv calcificate, cu perete infiltrat, cu pat de aval de calitate proastă, anastomozele sunt mai greu de realizat tehnic şi cu riscuri mari de restenoză.

b) În general grefoanele de tip arterial (de preferinţă din arterele mamare interne) dau, pe termen lung, rezultate mai bune decât vena safenă internă inversată, atât la pacienţii non-renali, cât mai ales la pacienţii uremici.

c) *Priming*-ul utilizat pentru amorsarea circuitului este în jur de 1500 ml, soluţii care diluează un pacient anemic, anuric, necesitând ultrafiltrare post-intervenţie. Bypassul coronarian pe cord bătând elimină complicaţiile legate de circulaţia extracorporeală, dar şi în acest caz este necesară expandarea volemică, pentru asigurarea stabilităţii hemodinamice în timpul luxării cordului.

d) Sunt necesare : reducerea dozelor medicamentelor cu epurare renală (15, 16), administrarea de cantităţi suplimentare de sânge, plasmă, concentrat trombocitar, sulfat de protamină, antifibrinolitice pentru obţinerea hemostazei (11), suport ventilator prelungit, la un pacient hipervolemic (12,13).

Chirurgia coronariană la pacienţii uremici se asociază cu o rată mai mare a complicaţiilor (sângerări, infecţii, complicaţii respiratorii) şi a mortalităţii post-operatorii (16,6% la 30 zile, faţă de 6% la martori) (13).

Pe de altă parte, există date care susţin că revascularizarea miocardică determină creşterea supravieţuirii la toţi pacienţii cu insuficienţă renală, indiferent de severitatea acesteia (14).

CONCLUZII

Complicaţiile CV, mai ales boala coronariană, reprezintă actualmente prima cauză de morbiditate şi mortalitate la pacienţii dializaţi cronic, ce se datorează unei multitudini de factori de risc, încă insuficient cunoscuţi şi trataţi. În ciuda acestui fapt, inclusiv în ţările dezvoltate, aceşti pacienţi nu beneficiază de terapiile intervenţionale de revascularizare miocardică în aceeaşi măsură ca şi pacienţii non-renali. Aceasta se explică, pe de o parte, prin lipsa dovezilor clare în favoarea beneficiului acestor terapii şi, pe de altă parte, prin teama de riscul complicaţiilor imediate. Noi credem, la fel ca tot mai mulţi specialişti nefrologi şi cardiologi, că uremia şi dializa nu trebuie să fie criterii de excludere, ci, dimpotrivă, raţiuni pentru o abordare mai agresivă, profilactică şi curativă, a complicaţiilor CV, în general, şi a bolii coronariene, în particular.

Considerăm că reuşita intervenţiei chirurgicale şi evoluţia postoperatorie favorabilă, imediată şi la distanţă, a pacientului prezentat – primul caz de by-pass coronarian la un bolnav dializat în oraşul nostru – constituie un exemplu ilustrativ pentru cele susţinute mai sus. O echipă numeroasă, multi-disciplinară, ce a inclus chirurgi cardiovasculari, cardiologi, nefrologi şi anestezişti, bazată pe profesionalism şi pe o bună colaborare, a contribuit la succesul acestui caz, care reprezintă nu numai un motiv de satisfacţie, ci şi, sperăm, o promiţătoare deschidere de drum în medicina ieşeană.

BIBLIOGRAFIE

1. Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJA. The challenge of cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *J Nephrol* 2003 ; 16 : 476-486.
2. Manske CL, Thomas W, Wang Y et al. Screening diabetic transplant candidates for coronary artery disease : identification of a low risk subgroup. *Kidney Int* 1993 ; 44 : 617-21.
3. Parfrey PS. Cardiac disease in dialysis patients : diagnosis, burden of disease, prognosis risk factors and management. *Nephrol Dial Transplant* 2000 ; 15 : S58-S68.

4. Raine AF, Margreiter F, Brunner FP et al. Report on the management of renal failure in Europe. *Nephrol Dial Transplant* 1992 ; 7 : 7-35.
5. Foley RN, Parfrey PS , Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998 ; 32 : S112-S119.
6. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 793-808.
7. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C et al. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 180-184.
8. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Comparative survival of dialysis patients in the United States after coronary angioplasty, coronary artery stenting, and coronary artery bypass surgery and impact of diabetes. *Circulation* 2002 ; 106 : 2207-2211.
9. Szczech LA, Reddan DN, Owen WF et al. Differential survival after coronary revascularization procedures among patients with renal insufficiency. *Kidney Int* 2001 ; 60 : 292-299.
10. Saito S, Hosokawa G, Tanaka S et al. Primary stent implantation is superior to balloon angioplasty in acute myocardial infarction : final results of the primary angioplasty versus stent implantation in acute myocardial infarction (PASTA) trial. PASTA Trial Investigators. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999 ; 48 : 262-268.
11. Zakeri R, Freemantle N, Barnett V et al. Relation between mild renal dysfunction and outcomes after coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2005 ; 112 (suppl 9) : I 270-275.
12. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 793-808.
13. Rao V, Weisel RD, Buth KJ et al. Coronary artery bypass grafting in patients with non-dialysis-dependent renal insufficiency. *Circulation* 1997 ; 96 (suppl 9) : II 38-43.
14. Witczak B, Hartmann A, Svennevig JL. Multiple risk of cardiovascular surgery in chronic renal failure patients. *Ann Thorac Surg* 2005 ; 79 (4) : 1297-1302.
15. Hemmelgarn BR, Southern D, Culleton BF et al. Survival after coronary revascularization among patients with kidney disease. *Circulation* 2004 ; 110 (14) : I 890-895.
16. Covic A, Gusbeth-Tatomir P. Care este tratamentul "optim" al afecţiunilor cardiovasculare la pacientul renal? In : Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Segall L. *Afectarea cardiovasculară în boala renală cronică*. Iaşi : Ed. Polirom, 2005, 421-429.

NOUTĂŢI

RELAŢII ÎNTRE OSTEOPOROZĂ ŞI BOALA PARODONTALĂ

Asocierea dintre osteoporoză şi parodontită, ca afecţiuni care au la bază afectarea osoasă, este discutată din anii '60. Pornind de la ipoteza conform căreia dezechilibrul sistemic în resorbţia şi depunerea osoasă se manifestă precoce în osul alveolar, comparativ cu alte localizări, un grup de cercetători de la universitatea Kaunas, Litunia au analizat transformările locale şi sistemice în densitatea osoasă la nivel mandibular. Scopul studiului a fost de a stabili dacă osteopenia dentară este o manifestare precoce a osteoporozei, cu aceeaşi etiologie şi factori de risc, sau dacă este un proces independent, în care factorii etiologici ai bolii parodontale sunt esenţiali. Rezultatele investigaţiilor radiologice, densitometrice şi histomorfometrice au arătat că porozitatea crescută a corticalei mandibulare conduce la o scădere a masei osoase totale – criteriu de diagnostic în osteoporoză. Autorii susţin valoarea ortopantomografiei, care oferă informaţii pentru aprecierea densităţii osoase şi, implicit, pentru stabilirea indicilor necesari în studiul transformărilor osteoporotice (Jagelaviciene E, Kubilius R. The relationship between general osteoporosis of the organism and periodontal diseases. *Medicina* 2006 ; 42 : 613-618).

Irina-Draga Căruntu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 3

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

CAZURI CLINICE

ENDOCARDITĂ CU *ERYSIPELOTHRIX RHUSIOPATHIAE*

Aurora Ambăruş[1], V. Ambăruş[2], Cătălina Moldovanu[2], A. Cosovanu[2]
Spitalul Clinic de Urgenţă "Sf. Spiridon" Iaşi
1 Laboratorul de Bacteriologie
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2 Clinica a III-a Medicală Cardiologică "I. Enescu"

ERYSIPELOTHRIX RHUSIOPATHIAE ENDOCARDITIS (Abstract): *Erysipelothrix rhusiopathiae* is a thin, nonsporulating, gram-positive rod found worldwide and hosted by many domestic or savage animals, birds, fish, and shell/fish. It is extremely resistant in the external environment (soil, surface waters). Human infection is prevalently related to occupational exposure to sick or infected contamined animals (anthropozoonosis). Frequently, the disease manifests itself as an acute cellulitis on the skin around the gate of entry. Systemic infection is uncommon, most commonly involving the endocardium or joints. We present a case of subacute *E. rhusiopathiae* endocarditis in a male patient at occupational hazard for this infection (animal genitor in a zoo). The patient was treated with cephoperasone, the course being favorable. Later on, he required mitral valvuloplasty. **Key words**: ERYSIPELOTHRIX, ENDOCARDITIS, ZOONOSIS.

Erysipelothrix rhusiopathiae este o bacterie cosmopolită, fiind natural găzduită de animale domestice (suine, ovine, bovine, cabaline), animale sălbatice, păsări, peşti, crustacee. Principalul rezervor de infecţie este porcul, la care poate determina şi o infecţie sistemică, rujetul. Prezenţa bacilului în conţinutul intestinal şi dejectele animalelor cât şi rezistenţa în mediul extern explică rolul solului şi apelor de suprafaţă în transmiterea infecţiei pe cale orală între animale (1).

La om infecţia are frecvent caracter profesional, afectând: veterinari, fermieri, măcelari, pescari. Calea de transmitere este cu precădere cutanată, consecutiv unei leziuni preexistente sau unor microtraumatisme produse în cursul manipulării cărnii, oaselor sau pieilor de la animale bolnave sau contaminate. Cea mai frecventă manifestare este o celulită acută (erizipeloid), în jurul porţii de intrare cutanate. Rareori infecţia evoluează sistemic cu localizare mai ales endocardică sau articulară (1,2).

PREZENTARE DE CAZ

Bolnavul L.V., sex masculin, de 39 ani, din mediul urban, muncitor la o grădină zoologică s-a internat în Clinica a III-a Medicală Cardiologică a Spitalului Clinic „Sf. Spiridon" Iaşi în ianuarie 2003, cu diagnosticul prezumptiv de polimiozită. Bolnavul acuza astenie fizică marcată, mialgii, inapetenţă, scădere în greutate (19 kg în 3 luni), simptome ce s-au instalat insidios începând cu luna septembrie 2002.

La internare pacientul era febril (38°C) iar examenul clinic a decelat tahicardie (100 bătăi/min) şi suflu sistolo-diastolic apical.

Investigaţiile paraclinice au relevat: VSH=94/1h şi 128/2h, Hb=11,5 g/dl, GA=10700/mmc, IgG=2570 mg/dl. Diagnosticul de polimiozită a fost infirmat prin analize imunologice şi examen anatomopatologic al biopsiei musculare. Ecocardiografia a evidenţiat dublă leziune mitrală şi o vegetaţie hiperecogenă ataşată valvei mitrale anterioare. S-au recoltat zece hemoculturi în decursul a două zile consecutive, apoi s-a instituit tratament cu cefoperazonă şi gentamicină. După pozitivarea hemoculturilor cu *Erysipelothrix rhusiopathiae* şi testarea sensibilităţii faţă de antibiotice s-a renunţat la gentamicină, cunoscută fiind rezistenţa acestui microb la aminoglicozide.

Tratamentul cu cefoperazonă a fost continuat timp de patru săptămâni, bolnavul fiind externat după mai multe hemoculturi negative.

Diagnosticul la externare a fost: Endocardită bacteriană cu *Erysipelothrix rhusiopathiae*, Dublă leziune mitrală compensată.

DIAGNOSTICUL BACTERIOLOGIC

Toate eprubetele cu medii aerobe şi anaerobe s-au pozitivat după 24 ore de la recoltare.Examenul microscopic a evidenţiat bacili gram-pozitivi, nesparulaţi cu aspect difteroid. După repicare pe geloză - sânge şi incubare la 37şC au crescut colonii mici, alfa-hemolitice. La examenul microscopic din cultură s-au observat bacili gram-pozitivi cu aspect polimorf, prezentând inclusiv forme filamentoase în culturile mai vechi. Testul catalazei negativ, absenţa oxidazei, caracterul imobil, producerea de hidrogen sulfurat pe mediul TSI cât şi rezistenţa la vancomicină ne-au permis identificarea tulpinii ca fiind *Erysipelothrix rhusiopathiae* şi diferenţierea ei de alţi bacili gram-pozitivi, nesporulaţi (*Listeria monocitogenes*, *Carynebacterium* spp.). Tulpina a fost identificată şi prin metoda automată, folosind paneluri Phoenix.

Antibiograma efectuată prin metoda difuzimetrică a relevat sensibilitate la: penicilină, eritromicină, oxacilină, ampicilină, cefuroximă, cefoperazonă, imipenem, ciprofloxacin şi rezistenţă faţă de vancomicină.

DISCUŢII

Erysipelothrix rhusiopathiae, singura specie de interes medical a genului Erysipelothrix (1,2) a fost izolată pentru prima dată de la animale, de către Koch, în 1880 iar rolul patogen pentru om a fost demonstrat de Rosenbach în anul 1909 (3,4).

Infecţiile sistemice determinate de *Erysipelothrix rhusiopathiae* sunt rare dar nu excepţionale. În literatura de specialitate au fost raportate aproximativ 60 cazuri până în anul 1995 (3,5,6). Majoritatea au evoluat subacut cu endocardită, valvele aortice fiind cu precădere interesate (7,8,9,10). Bolnavul nostru a fost diagnosticat în cursul internării cu dublă leziune mitrală, fără a putea preciza vechimea acesteia. Leziunile mitrale au impus efectuarea unei valvuloplastii după şase luni de la externarea din clinica medicală. O valvulopatie preexistentă a fost observată la 40% dintre pacienţii cu endocardită, iar operaţii de înlocuire a valvelor au fost raportate la 36% (2,4).

Bolnavul prezentat se înscrie în categoria persoanelor cu risc ocupaţional pentru această infecţie. Prin natura profesiei (îngrijitor de animale) a manipulat dejecte de animale şi a venit în contact cu animale bolnave. El a relatat că înainte de a se îmbolnăvi a sacrificat un cal bolnav, ocazie cu care a suferit mici leziuni cutanate. Ulterior a prezentat un eritem la nivelul gambei (posibilă poartă de intrare), care a cedat după câteva zile de antibioterapie.

Diagnosticul bacteriologic poate fi dificil întrucât izolarea unor bacili gram-pozitivi, cu aspect difteroid din hemoculturi poate sugera o contaminare (6,7). În acelaşi timp polimorfismul cunoscut al microbului în cadrul căruia se descriu şi forme cocoide, dispuse în lanţuri, alfa-hemoliza coloniilor şi lipsa catalazei pretează la confuzii cu streptococii viridans (4,6,7,8).

Sensibilitatea la penicilină şi cefalospo-

rine indică utilizarea acestor antibiotice în tratamentul infecţiilor sistemice. La pacienţii alergici la beta-lactamine se recomandă fluorochinolone (2). Rezistenţa la vancomicină este un aspect ce trebuie accentuat întrucât acest antibiotic este utilizat în tratamentul empiric al endocarditelor cu bacili gram-pozitivi (3,4,6,7). De aici necesitatea diferenţierii cât mai rapide a speciei Erysipelothrix rhusiopathiae de alte bacterii gram-pozitive cât şi identificarea prin anamneză a factorilor de risc epidemiologic pentru această infecţie (5).

Rata mortalităţii citată pentru infecţiile sistemice este de 38%, în ciuda terapiei adecvate (2,4,11).

În concluzie, acest caz completează cazuistica relativ redusă a infecţiilor sistemice determinate de *Erysipelothrix rhusiopathiae*.

BIBLIOGRAFIE

1. Buiuc D. Erysipelothrix. In: *Tratat de Microbiologie Clinică*. Bucureşti: Ed. Medicală, 1999, 695-696.
2. Euzeby JP (Ecade Nationale Veterinaire Toulouse). Erysipelothrix rhusiopathiae. In: *Dictionnaire de Bactèriologie Vétérinaire*, 1998, derniere mise à jour mars 2006. http:ăăwww.bacdico.net.
3. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE. *Principles and Practise of infectious Diseases*. New York: Churchill-Livingstone, 1995, 1894-1895.
4. Biju P, Baig W. Erysipelothrix rhusiopathiae causing infective endocarditis in a female patient requiring valve replacement. *NZ Med J* 2004; 117 (1202): 1-3.
5. Romney M, Cheung S, Montessori V. Erysipelothrix rhusiopathiae endocarditis and presumed osteomyelitis. *Can J Infect Dis and Med Microbiol* 2001; 12 (4): 254-256.
6. Coman G, Miron I, Pânzaru C, Cârlan M, Rotaru E. Bacteriemie cu Erysipelothrix rhusiopathiae la un copil cu leucemie acută. *Rev Med Chir* 1997; 101 (1-2): 218-220.
7. Gorby GL, Peacock JE Jr. Erysipelothrix rhusiopathiae endocarditis: microbiologic, epidemiologic and clinical features of an occupational disease. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 317-325.
8. Bibler MR. Erysipelothrix rhusiopathiae endocarditis. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 1062-1063.
9. Venditti M., Gelfusa V., Castelli F., Brandimarte C., Serra P. Erysipelothrix rhusiopathiae endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990; 9: 50-52.
10. Roblot P, Breux JP, Cuisne D, Grignon B, Menu P, Gachignard L, Becq-Girardon. Endocardite à Erysipelothrix rhusiopathiae, un germe rare, dificile à isoler. *Pres Med* 1992; 21: 580-581.
11. Luca MC, Dorneanu O, Sabadis L, Dorobăţ C, Fîntînaru R, Luca V. Erysipelothrix rhusiopathiae - ocauză rară a sindromului febril prelungit. *Rev Med Chir* 2005; 109 (1): 62-65.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 3

CHIRURGIE ACTUALITĂŢI

MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN OBSTETRICS

R. Vlădăreanu[1], M. Onofriescu[2], Doina Mihăilescu[1], Mona Zvâncă[1]
Universitary Emergency Hospital Elias Bucureşti
1 Department of Obstetrics-Gynecology
"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
School of Medicine
2 Department of Obstetrics-Gynecology

MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN OBSTETRICS (Abstract): Ultrasonography is the primary screening modality for obstetrics imaging. When additional information is needed to care for pregnant patients, computed tomography and magnetic resonance imaging (MRI) can be used. Because MRI provides superior contrast resolution compared with CT, uses no ionizing radiation, and permits imaging in more than one plane, it has been used in feto-maternal imaging. This article presents principles, practical aspects and indications of MRI in obstetrics: diagnosis of fetal anomalies, prenatal counseling and management, placental position and placenta praevia, pregnant patient with associated pathology (e.g. acute abdomen, hydronephrosis, adnexal masses) and pelvimetry. The article presents, also, fetal central nervous system malformations (one of the most frequent indication of MRI in obstetrics) and other fetal anomalies like diaphragmatic hernia or gastroschisis. Conclusions: Ultrasound continues to be the screening modality of choice in the evaluation of the fetus. Proper use and interpretation of ultrasound limits the cases in which magnetic resonance is necessitated. However, there are many cases in which MRI alternative imaging is useful, complementary to ultrasounds. **Key words**: MAGNETIC RESONANCE IMAGING, FETAL MALFORMATIONS, PRENATAL DIAGNOSTIC

MRI scanning - often referred to as MRI - makes use of the resonance property found in some of the nucleus present in the human body. Because of the high abundance of hydrogen nuclei in tissues compared with other atomic nuclei, the proton signal from hydrogen is used in virtually all clinical magnetic resonance imaging. The fraction of protons aligned with the magnetic field can be perturbed by application of radio frequency energy at the resonant frequency. The density of protons as well as the rate at which the magnetization returns to equilibrium (relaxation) can be measured by the radiofrequency signal or echo emitted by the protons (referred to as "spins") as they relax. Two forms of relaxation can be measured:

- Relaxation produced by realignment of the magnetic vector with the external field (spin-lattice or longitudinal relaxation) (fig. 1).
- Relaxation produced by loss of phase coherence of spins in a plane perpendicular to the external field (spin-spin or transverse relaxation) (fig. 2).

Both longitudinal and transverse relaxation occur at exponential rates, with time constants T1 for longitudinal and T2 for transverse relaxation. These time constants, T1 and T2, in turn, depend on the local chemical microenvironment, which varies between tissues. The power of magnetic resonance is that small differences in the microenvironment of different tissues can

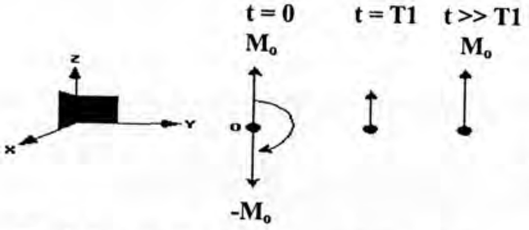


Fig. 1. Longitudinal relaxation. Evolution of magnetization after a 180 degrees radiofrequency excitation. Magnetization is flipped 180 degrees at time zero (t = 0). Magnetization relaxes toward equilibrium as energy is lost. Magnetization recovery is 63 percent complete at time t = T1 and 100 percent complete at time t > > T1)

TABLE I
Values of T1 and T2 in brain tissue

Tissue type	T1(ms)	T2(ms)
White matter	871	87
Gray matter	515	74
Cerebrospinal fluid	1900	250

be detected by pulse sequences designed to emphasize T1, T2, or proton density differences. The presence of multiple magnetic resonance properties of tissue leads to great flexibility in determining tissue contrast, based upon the choice of imaging sequence. This is in contrast to CT, in which only a single property of tissue (electron density) is exploited.

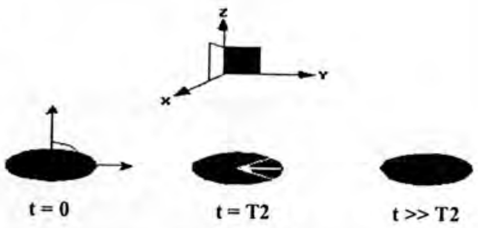


Fig. 2. Transverse relaxation in MRI. Evolution of transverse magnetization following a 90 degrees radiofrequency excitation. There is maximal alignment of magnetization vectors at time t=0 immediately after excitation. Vectors have lost phase coherence at time t = T_2. At time t > > T_2, the magnetization vectors are randomly distributed and no macroscopic signal can be measured

Examples of T1 and T2 values of different tissues in the brain are listed in table I.

Examples of true MRI images of the brain - weighted upon T1 and T2 - are shown in fig. 3.

PRACTICAL ASPECTS OF MRI

MRI has been used in feto-maternal imaging because it provides superior contrast resolution compared with CT, uses no ionizing radiation, and permits imaging in more than one plane. Fetal anatomy typically cannot be adequately assessed with conventional sequences because of degradation of image quality by fetal motion during the relatively long acquisition times. New fast-scan techniques allow for imaging without maternal or fetal sedation and have markedly increased the enthusiasm for use of this imaging tool to evaluate the obstetric patient and fetus.

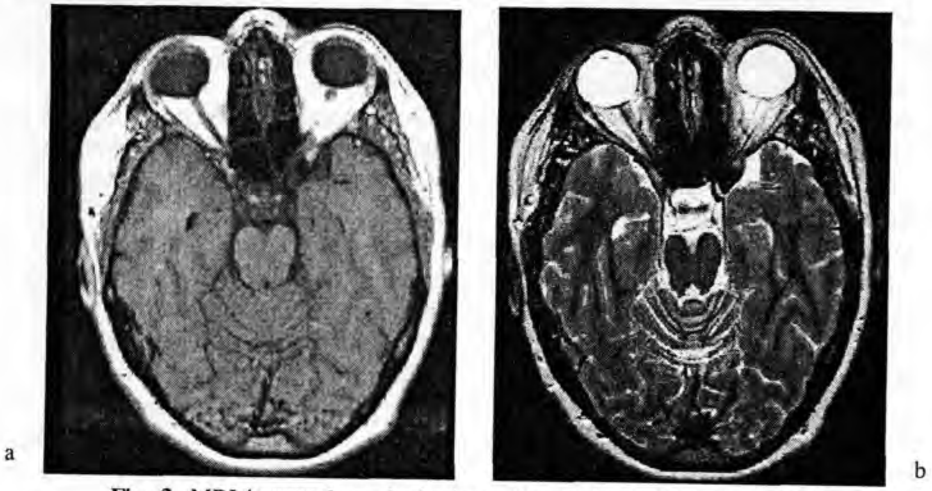

a
b

Fig. 3. MRI images from the brain: a.T_1 weighted; b.T_2 weighted (1)

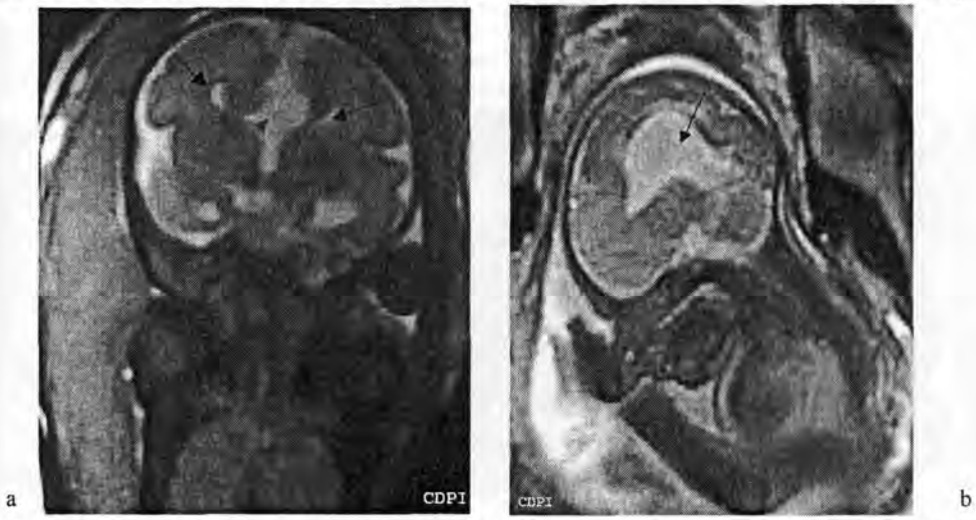
It is required that pregnant patients be informed that, to date, although there is no indication that the use of clinical magnetic resonance procedures during pregnancy produces deleterious effects, according to the Food and Drug Administration, because the greatest theoretic risk is at the time of organogenesis, and because the small fetal size makes evaluation of fetal anatomy difficult, early on in pregnancy, magnetic resonance in the first trimester is avoided whenever feasible.

INDICATIONS OF MRI IN OBSTETRICS

In obstetrics, the most important MRI indications are: diagnosis of fetal anomalies, prenatal counseling and management, placental position and placenta praevia, pregnant patient with associated pathology (acute abdomen, hydronephrosis, adnexal masses), pelvimetry (no longer commonly performed).

For fetal imaging, MRI uses ultra fast imaging, so no sedation or fetal paralysis is required. MRI provides excellent soft-tissue contrast and allows for multiplanar imaging, which is often helpful in deciphering complex abnormalities.

One area in which MRI has proven to be especially beneficial is in the evaluation of the fetal central nervous system (CNS). Central nervous system malformation is the second most frequent serious congenital anomaly, after congenital heart disease. Sonographic evaluation of the fetal CNS is limited by the nonspecific appearance of some anomalies, by technical factors that limit resolution of the side of the brain near the transducer, by ossification, which obscures visualization of posterior fossa structures and by subtle parenchymal abnormalities, which frequently cannot be visualized with ultrasound. Multiplanar views can be difficult to obtain with sonography because of fetal position or advanced ges-



a
b

Fig. 4. a) Coronal view shows a parallelism of the lateral ventricles (arrows) and interhemispheric cyst (red arrow). b) Sagittal T2 view showing a big interhemispheric cyst (arrow) in a 30 week fetus with agenesis of the corpus callosum (2) tational age. MRI can be used to obtain multiplanar views. In addition, MRI allows for direct visualization of the brain parenchyma and, thus, detailed evaluation of the CNS anatomy in a manner not possible with sonography.

AGENESIS OF CORPUS CALLOSUM

The corpus callosum is an important cerebral commissure that connects the cerebral hemispheres. The agenesis of the corpus callosum can be diagnosed by ultrasound. MRI is though essential to a diagnostic confirmation of more dubious cases. The diagnosis is based mainly on indirect signals.

Imaging findings:

1. ascension of the third ventricle, splitting upwards into the inter hemispheric fissure (cleft), with or without inter hemispheric dorsal cyst - fig. 4b;
2. radial disposition of gyro;
3. parallelism of lateral ventricles –fig. 4a;
4. bands of Probst;
5. dilatation of the occipital horn of the lateral ventricle

ANENCEPHALY

Anencephaly represents a defective closure of the anterior portion of the neural tube, what leads to a lethal prognosis, and is characterized by the absence of the cranial vault alongside the exposure of neural tissue (fig. 5a). On average, it represents one third of all CNS malformations diagnosed by ultrasound. Its global incidence is of around 1 out of 1.000 births (Isfer, 1996).

The cranial development, which is completed around the 10th week, does not occur. So, the exposed cerebral tissue gradually undergoes a degeneration in contact with the amniotic fluid. Whenever the diagnosis is carried out between the 10th and 14th week, the brain can still be examined, displaying irregular contours. However, after the 17th week, the destruction of the cerebral tissue is completed, there being the classic aspect of the anencephalic fetus (fig. 5b). It is usual its association with facial anomalies such as cleft, as well as with anomalies of the cervical vertebrae (bifid spine) and omphalocele.

The echographic diagnosis can be given in around 12 weeks of gestation.

PORENCEPHALIC CYSTS

Porencephalic cysts or schizencephaly refer to a rare spectrum of destructive lesions in which bilateral and nearly symmetric clefts are present in the brain. Two types have been described:

- Type 1 has small symmetrical clefts and the lips of the clefts are fused within a pia-ependymal seam that is continuous with the ependyma of the lateral ventricle.

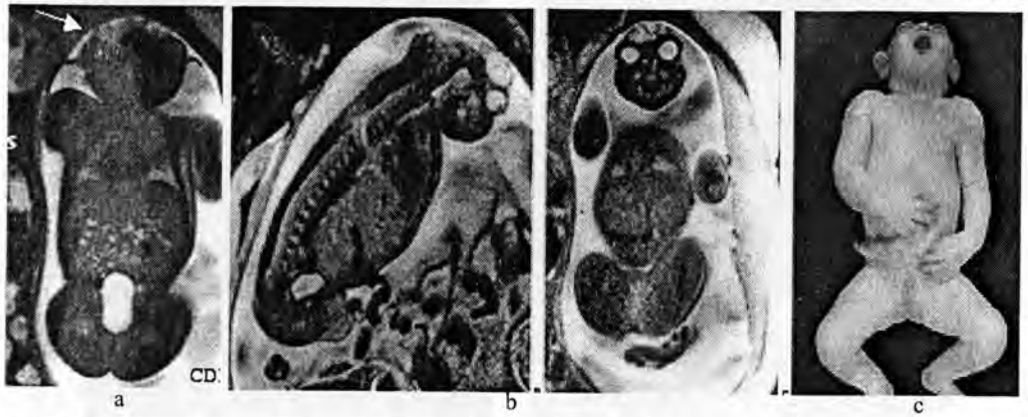


Fig. 5. a) Coronal view (T2-weighted) showing the absence of the cranial vault (arrow). Note the normal thorax and abdomen. b) Sagittal and coronal view T2-weighted (33 weeks) showing anencephaly. c) The macroscopic aspect (2)

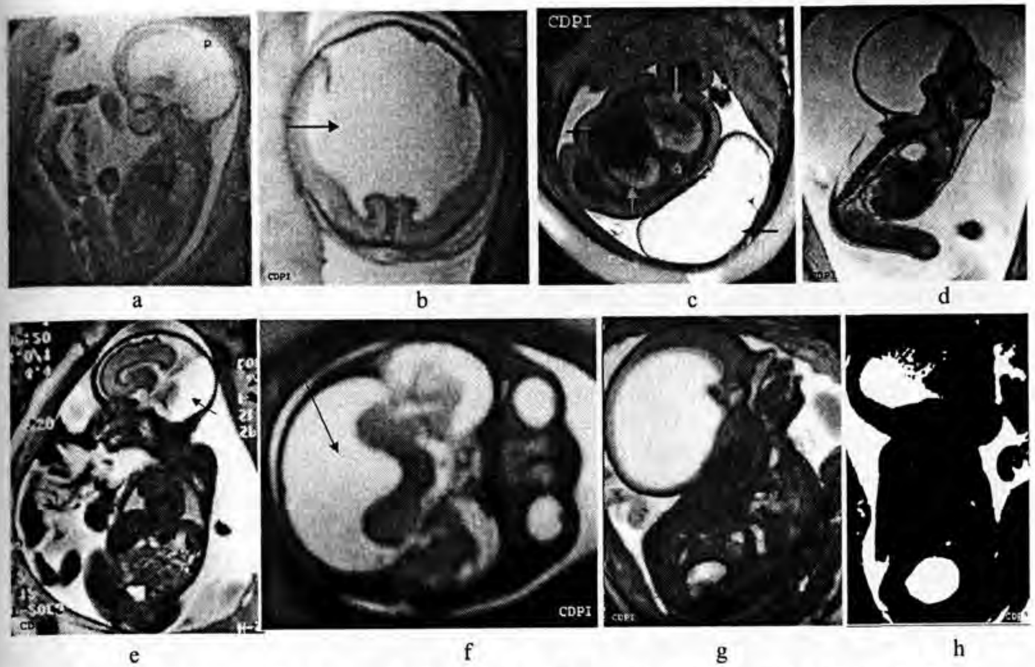


Fig. 6. Different MRI aspects in obstetrics. a) Sagittal view confirms the Dandy-Walker malformation and ventriculomegaly but also shows a large area of porencephaly (P); b) Axial T2 view of a fetus with alobar holoprosencephaly demonstrating the single common ventricle (arrow); c) Axial T2 view shows the thorax and the brain tissue behind. Note the heart and normal lung (arrows); d) T2 sagittal view showing iniencephalic fetus (27 weeks) demonstrating the shortened spine and a severe retroflexion of the neck; e) T2-weighted sagittal view of (28 weeks) showing the posterior fossa cyst (arrow); f) A typical case of Dandy-Walker malformation. Note the posterior fossa cyst communicates with the fourth ventricle (arrow); g) Sagital view of a fetus with hydranencephaly, demonstrating no evidence of cerebral cortex; h) Sagittal T2-weighted (29 weeks) showing an important hydrocephalus and meningocele (arrows)(3-5)

- Type 2 has extensive clefts that extend from the ventricle to the surface of the brain.

The clefts are wedge shaped and extend outward to reach the bones of the skull (fig. 6a). Their pathogenesis is not clear, but they appear to arise from an in-utero ischemic event. Bilateral brain clefts and ventriculomegaly are present on sonographic examination.

HOLOPROSENCEPHALY

The holoprosencephaly sequence develops from failure of the prosencephalon to differentiate into the cerebral hemispheres and lateral ventricles between the fourth and eighth postmenstrual weeks. The result is partial to complete absence of cleavage of the prosencephalon (fig. 6b). The incidence is higher in abortuses than live births (0.4 versus 0.06 per 1000 pregnancies).

CEPHALOCELE

Cephaloceles (e.g., encephalocele) are usually midline cranial defects through which the brain and/or meninges have herniated outside of the skull. The occipital, frontal, parietal, orbital, nasal, or nasopharyngeal region of the head can be involved, but most occur posteriorly (fig. 6c).

INIENCEPHALY

Iniencephaly is a rare, lethal developmental anomaly with three major features: a) a defect in the occiput involving the foramen magnum; b) retroflexion of the entire spine, which forces the fetus to look upwards with its occiput directed towards the lumbar region (fig. 6d); c) open spinal defects of variable degrees.

The malformation results from developmental arrest of the embryo during the third postmenstrual week This result in persistence of embryonic cervical retroflexion and leads to failure of the neural groove to close in the area of the cervical spine or upper thorax. Associated malformations occur in up to 84 percent of cases and include hydrocephaly, microcephaly, ventricular atresia, holoprosencephaly, polymicrogyria, agenesis of the cerebellar vermis, occipital encephalocele, diaphragmatic hernia, thoracic cage deformities, urinary tract anomalies, cleft lip and palate, omphalocele, and polyhydramnios. The sonographic diagnosis has been made as early as 12.5 to 13 postmenstrual weeks.

DANDY-WALKER MALFORMATION

The Dandy-Walker malformation (DWM) refers to a complex developmental anomaly of the fourth ventricle that occurs around the sixth to seventh postmenstrual week, thus explaining some of the concurrent anomalies. It results from cystic dilatation of the fourth ventricle with dysgenesis or complete agenesis of the cerebellar vermis and, frequently, hydrocephaly (fig. 6 e,f). The incidence is 1 in 30000 births. Postnatal neuroimaging studies suggest three types of DWM: the classic malformation, the Dandy-Walker variant (small defect in the cerebellar vermis without dilatation of the cisterna magna), and mega-cisterna magna (large cisterna magna without cerebellar abnormalities).

HYDRANENCEPHALY

Hydranencephaly is a congenital brain defect in which fluid-filled cavities replace the cerebral hemispheres (fig. 6g). It appears to be the result of either an in-utero cerebral brain infarction from bilateral carotid artery occlusion or primary agenesis of the neural wall. The cerebellum, midbrain, thalami, and basal ganglia are usually preserved.

ARNOLD CHIARI MALFORMATION, TYPE II

Chiari II malformation is a congenital defect in the posterior fossa that is present in most fetuses with spina bifida. It results from herniation of the spinal cord. There is a reduction of intraspinal pressure allowing the hind brain to be displaced downwards (fig. 6h). The posterior fossa compartment is too small because reduced intraspinal pressure in early pregnancy. The cerebellum grows into this small compartment and becomes compressed. This leads the observed abnormalities such as obliterated cisterna magna, banana sign (the cerebellum is compressed from a bi-lobed structure into the abnormal form) and lemon sign.

DIAPHRAGMATIC HERNIA

Diaphragmatic hernia (CDH) refers to a developmental defect in the diaphragm that allows abdominal viscera to herniate into the chest (fig. 7) during the critical period of lung development when the bronchi and pulmonary arteries are undergoing branching. The herniation usually occurs on the left; right-sided diaphragmatic hernias occur in 11 percent of cases, and have a similar morbidity and mortality profile to left-sided CDH. Bilateral herniation is rare (2 percent).

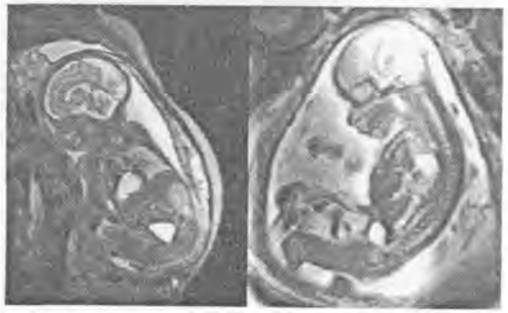


Fig. 7. Sagittal view showing (left) liver intraabdominal and (right) liver herniation into left chest (6)

Diaphragmatic hernia is defined as a group of diaphragmatic defects in which part of the abdominal content move into the thoracic cavity.

Diaphragmatic hernia types includes: mediastinal shunt, viscera herniation (stomach, intestines, liver, kidneys, spleen and gall bladder), abnormal position of certain viscera inside the abdomen, stomach visualization out of its usual position, intrauterine growth retardation, polyhydramnios, fetal hydrops.

GASTROSCHISIS

Gastroschisis refers to a full thickness defect in the abdominal wall through which evisceration of the intestines has occurred. The defect usually arises to the right of the umbilicus and is generally small (less than 2 cm) compared to the volume of eviscerated bowel. The anterior abdominal wall can be consistently imaged from 9 postmenstrual weeks, although the defect has not been diagnosed before the 12th week. Late in pregnancy, the eviscerated bowel often appears

The pathogenesis of gastroschisis is thought to be vascular compromise of either the umbilical vein or omphalomesenteric artery leading to an abdominal wall defect. In contrast to nonliver-containing omphalocele, there is no increased incidence of chromosomal aneuploidy. Coexistent bowel abnormalities, such as malrotation, atresia, stenosis, and ischemia, are common. Associated abnormalities include exstrophy of the urinary bladder, fetal growth restriction, and minor cardiac anomalies. Example of gastroschisis in a fetus at 37'weeks gestation from our clinique is shown in fig. 8.

PLACENTA IMAGING

Ultrasound is typically utilized to assess placental position, and placenta praevia. However, at times additional imaging is needed in cases at risk for placenta increta. Transvaginal ultrasonography with the maternal bladder partially filled is the method of choice for diagnosis of placenta accreta. MRI is particularly useful for evaluation of a posterior placenta (fig. 9) or after myomectomy since the bladder is not in a position to clarify the placental-myometrial interface. MRI can assess the extent of myometrial and parametrial involvement in these cases.

PREGNANT PATIENT WITH ASSOCIATED PATHOLOGY

If imaging is necessary during pregnancy, MRI may be indicated as an effective substitute for another imaging modality that might expose mother and child to ionizing radiation. For instance, MRI urography can

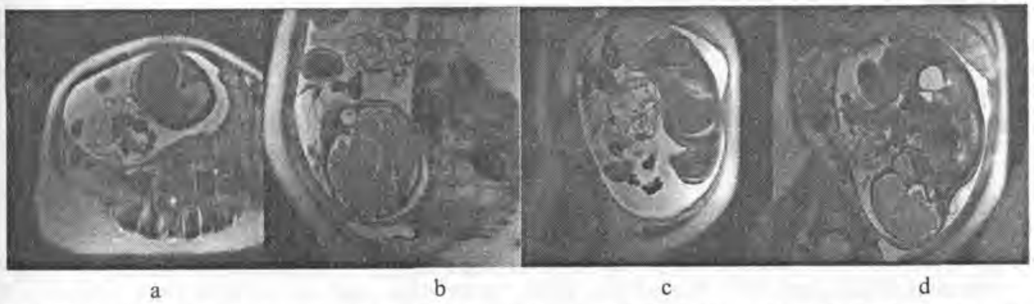


Fig. 8. Gastroschisis in a fetus at 37 weeks' gestation.a. Axial T2 view; b, c, d. Sagittal T2 view. (personal collection)

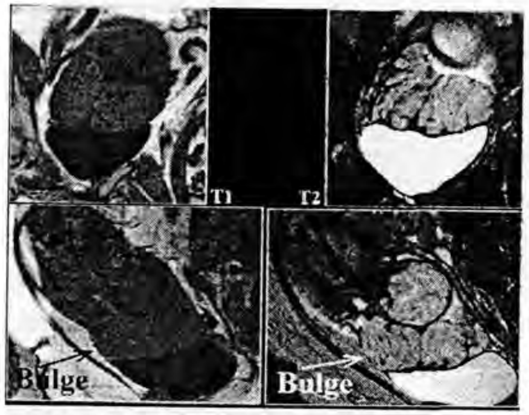


Fig. 9. Magnetic resonance image showing lack of demarcation between placenta and uterus, suggestive of placenta accreta (7)

evaluate the ureter for stones or other obstruction in lieu of an intravenous pyelogram or study the small bowel. It also may provide information useful in deciding whether to follow an adnexal mass or operate. Studies of MRI in pregnancy observed that MRI provided additional information about an adnexal mass beyond what was gleaned from ultrasound examination in 40 to 50 percent of pregnant women. As in nonpregnant patients, MRI can be used in the evaluation of the acute abdomen.

Pelvimetry is no longer commonly performed; however if indicated, MRI pelvimetry can provide fast and accurate measurement of the pelvic bones without ionizing radiation. Midline sagittal and oblique coronal views are obtained for measurement of the anteroposterior pelvic inlet (from inner cortex of the symphysis pubis to sacral promontory), transverse pelvic inlet (maximum distance between the arcuate lines of the iliac bones), and bispinous diameters. An adequate pelvic has diameters of greater than 11, 9.5 and 11 cm, respectively.

CONCLUSION

Ultrasound continues to be the screening modality of choice in the evaluation of the fetus due to its relatively low cost and real-time capability. The information provided by ultrasound is useful not only for screening but also as a guide for tailoring the magnetic resonance examination. Proper use and interpretation of ultrasound limits the cases in which magnetic resonance is necessitated. However, there are many cases in which alternative imaging is useful as an adjunct to ultrasound. As experience with fast magnetic resonance techniques increases, patients in whom MRI contributes to patient evaluation will continue to be identified.

REFERENCES

1. Pykett IL, Newhouse JH, Buonanno FS et al. Principles of nuclear magnetic resonance imaging. *Radiol* 1982; 143 (1): 157-168.
2. Werner H, Daltro P, Domingues RC et al. Ultrafast magnetic resonance (MRI) in fetal diagnosis. In: Cabero L, Carrera JM editors. *Perinatology*. Bologna: Monduzzi Editore, 2001, 733-738.
3. Levine D. Fetal Magnetic Resonance Imaging. In: Nyberg DA, Mc Gahan JP, Pretorius DH, Pilu G et al. editors. *Diagnostic Imaging of Fetal Anomalies*. 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003, 989-998.
4. Levine D, Barnes PD, Madsen JR, Abbott J, Mehta T, Edelman RR. Central nervous system abnormalities assessed with prenatal magnetic resonance imaging. *Obstet Gynecol*. 1999; 94 (6): 1011-1019.
5. Levine D. MR imaging of fetal central nervous system abnormalities. *Brain Cogn* 2002; 50 (3): 432-448.
6. Hedrick HL, Crombleholme TM, Flake AW et al. Right congenital diaphragmatic hernia: Prenatal assessment and outcome. *J Pediatr Surg* 2004; 39 (3): 319-323;
7. Lam G, Kuller J, McMahon M. Use of magnetic resonance imaging and ultrasound in the antenatal diagnosis of placenta accreta. *J Soc Gynecol Investig* 2002; 9(1): 37-40.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 3

CHIRURGIE ACTUALITĂŢI

URETERAL ENDOMETRIOSIS: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT

G. Asimakopoulos
Ammerland Klinik Westerstede
Department of Obstetrics and Gynecology

URETERAL ENDOMETRIOSIS: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT (Abstract): Ureteral endometriosis is a rare disease with only about 300 cases reported. The diagnosis is difficult. The symptoms are non-specific and the diagnosis is based on abdominal ultrasonography suspicion confirmed by intravenous pyelography. The management of ureteral endometriosis usually requires surgery. Hormone therapy should be offered to patients of childbearing age who desire to have children and have the disease in an early stage. Open or laparoscopic surgical treatment gives long-term favorable results. **Key words**: URETERAL ENDOMETRIOSIS, HEMATURIA, URETER OBSTRUCTION

Endometriosis is the second most common pelvic pathology in females, affecting as many as 15% of premenopausal women (1, 2,3,4). Extragenital endometriosis is an uncommon condition that can affect almost any organ system in the human body (5,6, 7). Endometriosis involving the genitourinary tract has been reported with an incidence of 1.2% (1,8,9,10) and ureteral involvement accounts for only a minority of cases (0.1% - 0.4%) (11). The bladder is the most frequent organ affected into urinary tract by endometriosis (1% to 2% of patients with endometriosis) (1,12,13,14,15). The ratio of occurrence in the bladder to ureter is 40:5 (12). Ureteral involvement by endometriosis can lead to loss of renal function in 25% to 43% of cases (12).

EPIDEMIOLOGY

Ureteral endometriosis is a rare disease (8). Cullen (16) în 1917 described the first case of endometriosis causing obstructive uropathy, and since then almost 300 cases of ureteral endometriosis have been reported in the literature (8,11,18). However, the true incidence of ureteral endometriosis is unknown as the majority of cases have non-specific clinical symptoms at presentation and difficult preoperative diagnosis, being diagnosed incidentally during laparotomy for extensive disease. It mainly affects women of fertile age, with peak age incidence at 30 to 35 years (2,19,20), even though cases of endometriosis in postmenopausal have been described usually associated with exogenous estrogen use or excessive endogenous production by the adrenals or pituitary gland (8,17). Hormone therapy, caesarean section and previous gynecological surgery, low or lack of parity has been regarded as risk factors (19).

PATHOGENESIS AND PATHOPHYSIOLOGY

The pathopshysiology of endometriosis, and especially that with ureteral involvement, remains unclear. The origin of ureteral involvement is not entirely known, but several theories to explain the mechanism of endometral „tissue export" outside the uterus have been proposed (1,8,12,21,22): 1) retrograde menstruation through the fallopian tubes, leading to pelvic spillage and implantation ; the retrograde menstruation seems to be the most frequent cause of endometriosis and it is supported by experimental evidence ; 2) dissemination through the lymphatic channels and blood vessels ; however, lymphatics from the uterus follow other preferential routes than periureteral tissues ; 3) metaplastic change of the urothelium ; 4) implantion of endometriosis during the abdominal hysterectomy or any pelvic surgery with damage of the ureter ; however, damage to the ureter during pelvic surgery might be a cause of extrinsic ureteral endometriosis but it is hard to accept the explanation for the occurrence of the intrinsic ureteral endometriosis ; 5) development from embryonic rests of the müllerian duct. It is most probable that more than one mechanism may be responsable for the development of ureteral endometriosis in a single patient (8).

ANATOMOPATHOLOGY

There are two major pathological types of ureteral endometriosis - intrinsic and extrinsic, depending on whether the ureter is itself invaded or whether extrinsic pressure alone is present. Intrinsic ureteral endometriosis may represent a more advanced stage of extrinsic endometriosis. Intrinsic ureteral endometriosis is less common, with a 1 : 4 ratio to extrinsic endometriosis and is characterized by the presence of the endometrial glands and stroma in the mucosa, lamina propria and/or muscularis of the ureter (1,23-25). The „mixed" type - intrinsic and extrinsic - has been reported in 2%-4% of ureteral endometriosis (25).

Ureteral endometriosis is unilateral in over 80% of cases, the right being more frequent involved (11, 26) ; however, some studies have reported a more frequent involvement of the left ureter by the disease (23,27). Bilateral ureteral involvement is estimated in 15-20% of all cases with ureteral endometriosis (5,11,26,27,28,29,20,31).

Usually, endometriosis involves the distal segment of the ureter, which anatomically is located in closed rapports to the female reproductive organs, and this might be an explanation for development of extrinsic compression of the ureter (8). Endometriosis affecting the upper ureter is extremelly rare with only one case reported in literature (8,32).

CLINICAL FEATURES

Ureteral involvemment by endometriosis has often non-specific symptoms at clinical presentation, and the diagnosis should be an early consideration in any premenopausal woman presenting with ureteric obstruction of unknown etiology (15). Patients may present with lumbar, flank or pelvic pain, urgency and frequency of micturition, hematuria, and sometimes with pelvic mass. The incidence of hematuria synchronised with the menstrual cycle in patients with ureteral endometriosis is 15% (33) ; cyclical hematuria is more frequent in patients with intrinsic but rarely with extrinsic ureteral endometriosis (34). Cyclical bleeding of the endometriotic lesion with its subsequent desquamation, necrosis and fibrosis contributes to the development of ureteral stenosis (19). The most frequent symptom is pelvic or flank pain ; when the pain has specific features of renal colic, ureteral involvement by endometriosis should be an early consideration (25).

In the early stage of the disease, patients are usually asymptomatic.

Table I summarises the main clinical and paraclinic characteristics of ureteral endometriosis.

INVESTIGATIONS

There are a variety of diagnostic tests to confirm the presence of ureteral endometriosis.

Abdominal ultrasound should be systematically performed in all patients suspected of ureteral endometriosis with the aim of searching an obstructing renal syndrome. This examination should be followed by an intravenous pyelography (IVP), and if necessary by a retrograde pyelogram, both examinations being able to show a polypoid lesion, a stricture of the pelvic ureter, and hydroureteronephrosis. The most common test used to assess intrinsic ureteral endometriosis is IVP which will show the level, degree and laterality of ureteral involvement ; in addition, IVP provides information regarding the degree of obstructive uropathy and renal function, and it remains the most sensible imaging method for detecting smallest ureteral abnormalities, with a real interest in an adequate follow-up of treated patients (35). Overall, IVP coupled with retrograde pyelogram will identify most ureteral strictures secondary to extrinsic and intrinsic endometriosis (8). However, in an asymptomatic patient and in absence of a high index of suspicion, IVP will miss the majority of cases of ureteral endometriosis (8).

Computed tomography (CT) scan of the pelvis may demonstrate hydroureteronephrosis, and the source, degree and level of ureteral obstruction (20,35,36) ; however, CT does not provide better diagnosis contribution, and should not be recommended as a diagnosis test in the absence of extrinsic endometriosis (8).

Magnetic resonance imaging (MRI) does not add different or more precise information to CT, and its accuracy in the diagnosis of endometriosis is only 63%, and small lesions are extremely difficult to detect.

Endoluminal ultrasound is able to identify intrinsic lesions within the wall of the ureter and to determine the extent of periureteral disease (e.g., retroperitoneal fibrosis) and fluid collection around the ureter (38). The ureteral endometrial lesions are characterized as being blood filled, bright hyperechoic cysts or inhomogeneous fluid filled scar within the ureteral wall (8,38). A definite diagnosis of ureteral endometriosis can be established by ultrasound guided endoluminal biopsy (38).

Laparoscopy allows direct localization of endometrial tissue around the ureter, and can identify other foci of endoperitoneal endometriosis.

TABLE I

Clinical and paraclinical characteristics of ureteral endometriosis

Frequency:	• very rare (0.1 – 0.4% of endometriosis involving urinary tract)
Symptoms:	• non-specific • lumbar, flank or pelvic pain, sometimes renal colic • cyclical hematuria • most cases present as silent obstruction of the kidneys
Diagnostic tests:	• abdominal ultrasound hydroureteronephrosis • IVP - level, degree and laterality of ureteral involvement - information regarding the degree of obstructive uropathy and renal function - may be coupled with retrograde pyelogram • CT/MRI - hydroureteronephrosis - level of ureteral involvement • Endoluminal ultrasound: - intrinsic lesions within the ureteral wall - fluid collection around ureter - extent of periureteral disease • Laparoscopy: pelvic and gynecologic survey

Definite diagnosis of ureteral endometriosis requires histologic examination; therefore an ureteroscopy with biopsy is necessary for accurate histopatologic diagnosis.

DIAGNOSIS

Ureteral endometriosis is marked by non-specific clinical features making the diagnosis difficult. As most cases present with silent obstruction of the kidneys, the diagnosis of ureteral endometriosis requires a high index of suspicion and a close study of the urinary tract. There are a variety of diagnostic tests that help to confirm the presence of ureteral endometriosis. A definite diagnosis of ureteral endometriosis requires histologic examination.

Differential diagnosis includes multiple possibilites: 1) primary carcinomas of the ureter can present as strictures radiologically indistinguishable from endometriosis, but such carcinomas are rare in the premenopausal women; 2) tuberculosis may produce a stricture of the ureter, but frequently the strictures are multiple and there are always present renal or vesical abnormalities (tuberculosis should be ruled out by microbiologic studies); 3) ureteric strictures due to previous surgery (e.g., ureterolithotomy), trauma (e.g, penetrating injury or stone extraction), and radiation therapy; in all these conditions a detailed history is a helpful differential point; 4) retroperitoneal fibrosis produces ureteral obstruction at the level of the lower lumbar spine (17).

TREATMENT

The goal of therapy is to relieve ureteral obstruction, preserve renal function and eliminate symptoms. Treatment should be tailored to the individual patient, and is dependent on the extent of both ureteral and pelvic disease, as well as the degree of renal function compromise due to ureteral involvement. The treatment of ureteral endometriosis includes medical therapy, surgical procedures, and a combination of both.

Medical therapy. Hormonal treatment suppresses ovarian function and has been proposed for the management of ureteral endometriosis (39) and involves the use of any of the following agents: gonadotropin - releasing hormone (Gn-RH) agonist (leuprolide), danazol, medroxyprogesterone, progestin, and estrogen-progestin combination (1,8,19,25). The most widely used agents in the treatment of ureteral endometriosis are Gn-RH agonists (leuprolide) and danazol, both drugs having equal efficacy (8). Hormonal therapy is recommended for early stage disease, and is best suited to patients of childbearing age who desire to have children (12,40).

Leuprolide acetate is a long-acting Gonadotropin-Releasing Hormone (Gn-RH) analog that causes prolonged suppression of pituitary gonadotropins has been used in the treatment of ureteral endometriosis (30, 40,41). Gn-RH agonist therapy ameliorates the pain and may facilitate surgical resection (21,42), but failed to reverse or stop the progression of ureteral stenosis (43). The side-effects of Gn-RH agonists include amenorhea, loss of libido, headaches, and vaginal dryness, but most patients tolerate well these agents. It sould be noted that treatment with Gn-HR agonist may induce initially an increase in the female hormone level („flare-up" effect), followed by suppression of ovarian function (8).

Danazol is a synthetic derivative of 17 α-ethinyl testosterone that suppresses ovarian function and uterine and ectopic endometrium by inhibiting gonadotropin release (40,44,45). Improvement in symptoms have been obtained in over half of patients treated with danazol at a dose of 200-800mg per day (39,43,45). The side effects of danazol include weight gain (due to water retention), acne, hot flushes.

Surgical treatment. The management of the ureteral endometriosis usually requires surgery (1,8,15,19,23,25).

Segmental ureteral resection and termino-terminal anastomosis, segmental ureterectomy and ureterocystoneostomy with bladder psoas hitching, ureterolysis by laparoscopic surgery are the options. The main goal of surgery is to remove urinary obstruction. Surgical treatment is indicated for advanced disease which benefit from excision or lysis of ureteral endometriosis (8).

Conservative procedures such as ureteral stenting, associated with hormonal therapy, may be used only in initial, non-obstructive forms of the disease (46,47), although some authors reported unfavourable results (19).

Ureterolysis-laparoscopic or by open surgery - is indicated in case of localised pelvic extrinsic endometriosis with limited ureteral involvement (6,48), and should not be used in case of intrinsic endometriosis or extensive involvement of the ureter (19).

The laparoscopic approach enables surgery to perform a variety of procedures: laparoscopic histerectomy with bilateral salpingo-oophorectomy, laparoscopic ureterolysis, ureteroureterostomy, and ureteral reimplantation (8,49,50).

Other minimally invasive techniques have been used in the treatment of ureteral endometriosis such as transurethral ureteroscopic ureterotomy (51) or a thermo-expandable shape-memory nickel-titanium alloy stent for relieving ureteral strictures (52).

Segmentary ureterectomy with termino-terminal anastomosis can be performed in less severe cases when the most distal ureteral tract shows no signs of endometriosis; when the distal pelvic ureter is involved, a segmental ureterectomy and ureterocystoneostomy with bladder psoas hitching should be performed (19). In patients with bilateral ureteral endometriosis, an uretero-ureteral anastomosis using the ureter on the less affected side for ureterocystoneostomy can be performed (19).

Postoperative treatment with medroxyprogesteron acetate for six months can obliterate microscopic foci of endometriosis (1, 3,14,53).

CONCLUSIONS

Ureteral endometriosis is a rare disease, with non-specific clinical presentation. There are a variety of diagnostic tests and the choice of using them should be tailored to the individual patient.

Hormone therapy should be offered to patients of childbearing age who desire to have children and have the disease in an early stage.

Open or laparoscopic surgical treatment gives long-term favorable results.

REFERENCES

1. Zanetta G, Webb MJ, Segura JW. Ureteral endometriosis diagnosed at ureteroscopy. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 857-860.
2. Liffshitz S, Buchsbaum HJ. Urinary tract involvement by benign and malignant urologic disease. In: Buchsbaum HJ, Schmidt JD editors. *Gynecologic and Obstetric Urology.* 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1982; 406-432.
3. Takeuchi S, Minoura H, Toyoda N, Ichio T, Hirano H, Sugiyama Y. Intrinsic ureteric involvement by endometriosis: a case report. *J Obstet Gynaecol Res* 1997; 23: 273-274.
4. Vessey MP, Villard-Mackintosh L, Painter R. Epidemiology of endometriosis in women attending family planning clinics. *BMJ* 1993; 306: 182-184.
5. Ludwing M, Bauer O, Wiedemann GJ, Diedrich K. Ureteric and pulmonary endometriosis. *Arch Gynecol Obstet* 2001; 265: 158-162.

6. Nezhat C, Nezhat F, Nezhat C. Surgery for endometriosis of the bowel, bladder, ureter and diaphragm. *Ann N Y Acad Sci* 1997 ; 828 : 332-337.
7. Redwine DB, Sharpe DR. Endometriosis of the obturator nerve. A case report. *J Reprod Med* 1990 ; 35 : 434-439.
8. Yohannes P. Ureteral endometriosis. *J Urol* 2003 ; 170 : 20-23.
9. Goldlewski G, Rouanet JP, Mares P, Maubon A, Louis JF, Delbos O. Endométriose pelvienne urinaire et digestive. A propos de sept observations. *J Chir* 1991 ; 128 : 409-414.
10. Jubanyik KJ, Comite F. Extrapelvic endometriosis. *Clin Obstet Gynaecol N A* 1997 ; 24 : 420-425.
11. Rouzier R, Deval B, Muray JM. Endométriose uretérale : un propos de 3 cas. Conduite diagnostique et therapeutique. Revue de la litterature. *Contracept Fertil Sex* 1998 ; 26 : 173-178.
12. Stillwell TJ, Kramer SA, Lee RA. Endometriosis of ureter. *Urology* 1986 ; 28 : 81-85.
13. Lucero SP, Wise HA, Kirsh G et al. Ureteric obstruction secondary to endometriosis. *Br J Urol* 1988 ; 61 : 201-204.
14. Magrina JF, Cornella JL, Nygaard IE et al. Endometriosis involving the lower urinary tract. Part II : Results of surgical treatment. *J Pelvic Surg* 1996 ; 2 : 176-181.
15. Patel A, Thorpe P, Ramsay JWA, Shepherd JH, Kirby RS, Hendry WF. Endometriosis of the ureter. *Br J Urol* 1992 ; 69 : 495-498.
16. Cullen TS. Adenomyoma of the tect-vaginal septum. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1917 ; 28 : 343-344.
17. Strang A, Lisson SW, Petrou SP. Ureteral endometriosis and coexistent uretheral leiomyoma in a postmenopausal woman. *Int Braz J Urol* 2004 ; 30 (6) : 496-498.
18. Bradfort JA, Ireland EW, Giles WB. Ureteric endometriosis : 3 cases reports and a review of the literature. *Austr NZ J Obstet Gynaecol* 1989 ; 29 : 421-424.
19. Antonelli A, Simeone C, Frego E, Minini G, Bianchi U, Cunico SC. Surgical treatment of ureteral obstruction from endometriosis : our experience with thirteen cases. *Int Urogynecol J* 2004 ; 15 : 407-412.
20. Plous RH, Sunshine R, Goldman H and Schwartz IS. Ureteral endometriosis in post-menopausal women. *Urology* 1985 ; 26 : 408-411.
21. Olive DL, Pritts EA. Treatment of endometriosis. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 266-275.
22. Rock JA, Markham SM. Patogenesis of endometriosis. *Lancet* 1992 ; 340 : 1264.
23. Acker O, Robert Y, Carpentier F, Vinatier D, Cosson M. Endometriose vesicale ou ureterale, symptomatique : a propos de 8 cas et revue de la litterature. *Annales de Chirurgie* 2003 ; 128 : 34-39.
24. Makar AP. Vesical endometriosis : value of laparoscopy. *Br J Urol* 1993 ; 72 : 115-117.
25. Parant O et al. Ureteral and vesicular endometriosis : case report. *Prog Urol* 1999 ; 9 : 522-527.
26. Henkel A, Christensen B, Schindler AE. Endometriosis : a clinically malignant disease. *Eur J Obstet Reprod Biol* 1999 ; 82 : 209-211.
27. Vercellini P. Is ureteral endometriosis an asymmetric disease ? *Bjog* 2000 ; 107 : 559-561.
28. Slutsky JN, Callahan D. Endometriosis of the ureter can present as renal failure : cas report and review of endometriosis affecting the ureters. *J Urol* 1983 ; 130 : 336-337.
29. Esen T. Bilateral ureteric obstruction secondary to endometriosis. *Br J Urol* 1990 ; 66 : 98-99.
30. Rivlin ME. Leuprolide acetate in the management of ureteral obstruction caused byendometriosis. *Obstet Gynecol* 1990 ; 75 : 532-536.
31. Miler MA, Morgan RJ. Bilateral ureteric obstruction due to endometriosis resulting in unilateral loss of renal function. *Br J Urol* 1990 ; 65 : 421-423.
32. Rosenberg SK, Jacobs H. Endometriosis of the upper ureter. *J Urol* 1979 ; 121 : 512-520.
33. Klein RS, Cattolica EV. Ureteral endometriosis. *Urology* 1979 ; 13 : 477-479.
34. Sakellariou PG, Protopapas AG, Kyrsitsis NI, Voulgar ZG, Akrivos TN, Maraki SN. Retroperitoneal endometriosis causing cyclical obstruction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996 ; 67 : 59-63.
35. Roy C, Rimmelin A, Beaujeux R, Morol M, Sauusine C, Brourjat P. Endométriosis ureterale - role de l'imagerie médicale. *J Radiol* 1993 ; 74 : 165-169.
36. Nasu K, Narahara H, Hayata T et al. Ureteral obstruction caused by endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 1995 ; 40 : 215-217.

37. Arrive L, Hricak H, Martin MC. Pelvic endometriosis MR imaging. *Radiology* 1989 ; 171 : 687-692.
38. Grasso M, Li S, Liu JB, Beaghler M, Newman R, Baglex DH. Examining the obstructed ureter with intraluminal sonography. *J Urol* 1999 ; 162 : 1286-1291.
39. Gardner B, Whitaker RH. The use of danazol for ureteral obstruction caused by endometriosis. *J Urol* 1981 ; 125 : 117-179.
40. Generao SE, Keene KK, Das S. Endoscopic diagnosis and management of ureteral endometriosis. *J Endourology* 2005 ; 19 : 10-13.
41. Rotondi M, Labriola D, Rotondi M et al. Depot Leuprorelin acetate versus danazol in the treatment of infertile women with symptomatic endometriosis. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002 ; 23 : 523.
42. Konincky X. L'endométriosis profonde : diagnostic, traitement et complications. *References en Gynecologyie Obstetrique* 1995 ; 3 : 170-179.
43. Jepsen JM, Hansen KB. Danazol in the treatment of ureteral endometriosis. *J Urol* 1988 ; 139 : 1045-1046.
44. Othaman, NH, Othman MS, Ismail AN, Mohammad NZ, Ismail Z. Multiple polypoid endometriosis - a rare complication following withdrawal of gonadotrophin releasing hormone (GnRH) agonist for severe endometriosis : a case report. *Aust NYJ Obstet Gynaecol* 1996 ; 36 : 216-219.
45. Shaw RW. The role of GnRH analogues in the treatment of endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1992 ; suppl 99 : 9-11.
46. Stebbing JF, Notley RG. Noncalcolous obstruction due to involvement of the ureter in endometriosis. *Eur Urol* 1995 ; 28 : 122-125.
47. Comiter CV. Endometriosis of the urinary tract. *Urol Clin N A* 2002 ; 29 : 625-635.
48. Donnez J, Nisolle M, Squifflet J. Ureteral endometriosis : a complication of rectovaginal endometriotic (adenomyotic) nodules. *Fertil Steril* 2002 ; 77 : 32-37.
49. Nezhat C, Neyhat F, Green B. Laparoscopic treatment of obstructed ureter due to endometriosis by resection and ureteroureterostomy : a case report. *J Urol* 1992 ; 148 : 865-869.
50. Nezhat C, Nezhat F, Nezhat CH, Nasserbakht F, Rosati M, Seidman DS. Urinary tract endometriosis treated by laparoscopy. *Fertil Steril* 1996 ; 66 : 920-927.
51. Yamada S, Ono Y, Ohshima S, Miyake K. Transurethral ureteroscopic ureterotomy assisted by a prior ballon dilation for relieving ureteral structures. *J Urol* 1995 ; 153 : 1418-1419.
52. Kulkarni RP, Bellamy EA. A new thermo-expandable shape-memory nickel-titanium alloy stent for the management of ureteric strictures. *BJU Int* 1999 ; 83 : 755-761.
53. Thomas EJ. Combining medical and surgical treatment for endometriosis the best of both wolrds ? *Br J Obtet Gynaecol* 1992 ; 99 : 5-7.

NOUTĂŢI

ENDOGLIN ŞI ALŢI FACTORI ANTIANGIOGENICI CIRCULANŢI ÎN PREECLAMPSIE

Până în prezent au fost implicate în patogeneza preeclampsiei substanţe solubile circulante precum fms - like tirozin kinaza 1 (sFlt1), o proteină antiangiogenică, dar şi factorul de creştere placentar (PIGF), o proteină proangiogenică. Autorii studiului de faţă îşi propun să verifice şi potenţialul rol patogen al substanţei solubile endoglin, o nouă proteină antiangiogenică ce interacţionează cu sFlt1, studiată până acum numai în experimentul animal. Nivelul circulant de endoglin a crescut în cele 2-3 luni care au precedat instalarea preeclampsiei. La debutul clinic, nivelul a fost de 46,4 ng/ml comparativ cu 9,8 ng/ml la lotul de control ($p < 0,001$). Creşterea nivelului circulant al endoglinei a fost acompaniată de cea a raportului sFlt1/PIGF, utilizat până în prezent. (Levin RJ et al. Soluble Endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 2006 ; 355 (10) : 992-1005).

Corina Dima-Cozma

OSTEOTOMIA VERSUS PROTEZĂ UNICOMPARTIMENTALĂ DE GENUNCHI ÎN TRATAMENTUL GONARTROZEI UNICOMPARTIMENTALE

D. Gorduza[1], **R. Prejbeanu**[2]
Nambour General Hospital Queensland
1 Orthopaedics Surgery Department
Universitatea de Medicină şi Farmacie "V. Babeş" Timişoara
Facultatea de Medicină
2 Clinica I Ortopedie

KNEE OSTEOTOMY VERSUS UNICOMPARTIMENTAL KNEE REPLACEMENT IN THE TREATMENT OF THE UNICOMPARTIMENTAL KNEE ARTHRITIS (Abstract): Unicompartimental arthritis of the knee is defined as a condition characterized by degenerative articular cartilage in the medial or lateral aspect of the tibiofemoral joint, which may be associated with meniscal disruption, ligamentous instability, and malalignment. The treatment of unicompartimental arthritis of the knee remains a challenge to the orthopaedic surgeon. When non-operative procedures and arthroscopical debridement fail the surgical treatment consist of one of three options: realignment osteotomy, unicompartimental knee replacement or total knee replacement. This article is a review regarding the actual place occupied by the osteotomy and the unicompartimental knee replacement in the treatment of unicompartimental knee arthritis and which parameters lead to a good patient selection in order to obtain successful outcomes. **Key words**: KNEE SURGERY, OSTEOTOMY, KNEE ARTHRITIS

Gonartroza unicompartimentală este o afecţiune degenerativă frecventă, ce afectează vârste din ce in ce mai tinere. Simptomatologia clinică este dominată de prezenţa durerii de tip mecanic care diminuă gradul de activitate fizică a pacientului, asociată variabil de hidartroză instabilitate, blocaje, redoare articulară, senzaţia de corp străin intraarticular. Din punct de vedere radiologic gonartroza se defineşte prin prezenţa pensării articulare, osteofitoză, scleroză subcondrală şi deviaţie a axului mecanic al genunchiului. În faţa unei simptomatologii clinico-radiologice revelatoare pentru gonartroza unicompartimentală problema se pune in principal în alegerea unei soluţii terapeutice între osteotomie şi protezarea uni- sau tricompartimentală a genunchiului.

Factorii care intervin în decizia operatorie sunt împărţiţi în mai multe categorii (1,2,3):

1. Examenul clinic

Profilul pacientului: vârsta cronologică şi mai ales cea fiziologică, nivel de activitate fizică, antecedente chirurgicale, traumatice, inflamatorii sau infecţioase la nivelul genunchiului, caracterul durerii: severitate, localizare, prezenţa blocajelor mecanice, senzaţie de corp străin intraarticular, crepitaţii intraarticulare, analiza morfotipului genunchiului, bilanţ clinic ligamentar, prezenţa semnelor de afectare a articulaţiei femuro-patelare.

2. Examenul radiologic

Determinarea gradului devierii în varus sau valgus a genunchiului prin goniometrie preoperatorie.

Localizarea leziunii cartilaginoase la nivelul unuia din compartimentele genunchiului şi cuantificarea gradului de artroză (4), identificarea unor calusuri vicioase extra-articulare sau a unor defecte osoase: clişeu de faţă şi de profil cu sprijin bipodal, clişeu de faţă în incidenţă postero-anterioară cu genunchiul în flexie de 30°-45°.

Cercetarea laxităţii laterale prin clişeele în varus sau valgus forţat.

Cercetarea laxităţii anterioare prin laxitometrie tip Telos.

Cercetarea compartimentului femuro-patelar: clişeu axial al rotulei.

3. Factori dependenţi de tipul de intervenţie chirurgicală

Dificultăţi intraoperatorii care pot necesita utilizarea unei proteze totale de genunchi.

Perioadă de reeducare şi recuperare postoperatorie.

Rezultate clinice la distanţă, curbă de supravieţuire, complicaţii posibile, necesitatea unei reprize chirurgicale prin artroplastie totală de genunchi.

4. Factori diverşi

Complianţa pacientului şi a familiei.

Nivelul de activitate fizică dorit de pacient în postoperator.

Capacitatea chirurgului de a realiza gestul chirurgical respectiv.

PROFILUL PACIENTULUI

Vârsta. Majoritatea autorilor consideră 60 de ani ca limită superioară în efectuarea unei osteotomii. Sub 60 de ani majoritatea autorilor indică osteotomia mai ales în cazul pacienţilor activi. Decada a şasea este in schimb apanajul protezei unicompartimentale în cazul artrozelor incipiente. După 70 ani proteza unicompartimentală este o alternativă pentru proteza totală (5).

Greutatea. Excesul ponderal este o contraindicaţie relativă atât pentru protezarea unicompartimentală cât şi pentru osteotomia de genunchi. În cazul acestor pacienţi se indică utilizarea unui implant (1) de polietilenă mai gros (minimum 8 mm).

Nivelul de activitate fizică. Nivelul de activitate fizică al pacientului în preoperator precum şi cel dorit în postoperator plasează proteza unicompartimentală în poziţie intermediară între osteotomie şi proteza totală de genunchi (1-3,5).

Morfotipul genunchiului. Osteotomiile realizate în gonartrozele dezvoltate pe fondul unui morfotip osos constituţional au rezultate mai bune decât cele în care deformarea genunchiului este generată de uzura cartilagiului. În cazul unui genunchi normoaxat sau cu o deformare minimă determinată de uzura cartilaginoasă şi sau osoasă se recurge în general la protezarea unicompartimentală (5).

Inegalitatea de lungime a membrelor pelvine. În alegerea indicaţiei operatorii trebuie luată în considerare şi o eventuală inegalitate de lungime a membrelor pelvine ştiind că orice osteotomie de sustracţie sau adiţie pentru o corecţie de 15 grade se asociază cu o scurtare, respectiv o alungire de aproximativ 7-8 mm (5).

ETIOLOGIA ARTROZEI

Artroza degenerativă şi osteonecroza condiliană reprezintă indicaţii ideale pentru proteza unicompartimentală de genunchi (1,2,3). Gonartrozele din cadrul artritelor inflamatorii sau infecţioase reprezintă o contraindicaţie absolută prin simplul motiv că implantul protetic nu va putea stopa continuarea procesului distructiv articular.

La fel ca şi în cazul protezei unicompartimentale există un consens general în indicarea osteotomiilor tibiale în cazul unor gonartroze degenerative unicompartimentale într-un stadiu precoce de uzură cartilaginoasă (5,6) precum şi contraindicarea acestui gest în cazul artritelor inflamatorii.

Gradul deviaţiei axiale femuro-tibiale preoperatorii

Ţinând cont că tehnica PUC (proteza

unicompartimentală) presupune tolerarea unei hipocorecţii de 5° în condiţiile lipsei oricărui gest de relaxare ligamentară, deviaţiile frontale ce depăşesc 10° în varus sau valgus reprezintă o contraindicaţie pentru acest tip de intervenţie chirurgicală (1,2,8). Artrozele incipiente pe fondul unor morfotipuri favorizante sunt apanajul osteotomiilor corectoare. Majoritatea autorilor anglosaxoni (5) stabilesc o limită de 10 grade de varus pentru osteotomii. Pentru alţi autori (7) profilul ideal al pacientului candidat la osteotomie este reprezentat de un subiect tânăr, cu varus tibial, interliniu articular extern indemn, fără leziuni la nivelul ligamentului colateral intern sau încrucişat anterior, cu o pensare a interliniului articular intern stadiul 1 sau 2 Ahlbäck.

Gradul afectării cartilaginoase

Pensarea completă a interliniului articular la nivelul compartimentului interesat contraindică osteotomia de genunchi în favoarea PUC. În cazul unei pensări incomplete se pot indica atât osteotomia cât şi PUC (8). Evidenţierea afectării compartimentului controlateral contraindică PUC în favoarea unei PTG (proteza totală de genunchi).

Cu cât uzura este mai mică cu atât rezultatele postoperatorii ale osteotomiilor sunt mai bune. În aceste cazuri de uzură avansată este preferată artroplastia de genunchi mai ales în cazul persoanelor de peste 70 ani (5,6,7).

Studiul aparatului ligamentar al genunchiului

Integritatea formaţiunilor ligamentare periferice şi centrale ale genunchiului reprezintă o condiţie esenţială atât pentru reuşita unei PUC cât şi a unei osteotomii. Statusul funcţional al pivotului central şi în special cel al ligamentului încrucişat anterior joacă un rol capital în stabilirea indicaţiei de PUC (1,2,3,5,8). Astfel absenţa ligamentului încrucişat, posttraumatică sau prin distrucţie progresivă în cadrul procesului artrozic, este o contraindicaţie absolută pentru PUC. În cazul în care, pe fondul unui genu-varum cu gonartroză incipientă, survine ruptura traumatică a încrucişatului anterior se indică, la pacienţii activi, realizarea ligamentoplastiei şi a osteotomiei în acelaşi timp operator, în condiţiile în care există o laxitate clinică evidentă (5).

O altă contraindicaţie pentru PUC o reprezintă existenţa laxităţii de partea convexităţii mai ales în cazul unei artroze femurotibiale externe. În cazul unei artroze femurotibiale interne dacă laxitatea de convexitate se corectează în stress se poate indica PUC cu condiţia unui pivot central indemn (8).

Laxitatea şi instabilitatea reprezintă factori decizionali importanţi în alegerea indicaţiei operatorii de osteotomie. Instabilitatea poate fi generată pe de o parte de laxitate iar pe de altă parte de către durere sau uzura cartilaginoasă şi sau osoasă. Lerat (5) subliniază importanţa integrării laxităţii ligamentare laterale în calcularea corecţiei prin efectuarea de goniometrii în sprijin unipodal eventual de clişee dinamice în valgus sau varus forţat.

Gradul deformării osoase

PUC trebuie să corecteze deformaţia axială generată prin uzură cartilaginoasă şi nu pe cea cauzată de o eventuală deformare osoasă constituţională. Astfel indicaţia ideală pentru PUC o reprezintă absenţa varusului constituţional sau eventual un varus inferior a 6°. Orice deformare osoasă ce depăşeşte 6° ar genera prin utilizarea unei PUC o hipocorecţie importantă în condiţiile în care nu se poate efectua nici un release ligamentar intern (8,9).

Gradul afectării compartimentului controlateral

Presupune verificarea persistenţei unui interliniu articular de minimum 4mm pe clişeele de faţă în poziţie de varus sau valgus forţat, în absenţa simptomatologiei clinice la nivelul compartimentului controlateral (1,8,9). Orice afectare a compartimentului controlateral reprezintă o contraindicaţie pentru PUC.

Mobilitatea preoperatorie

Existenţa unui flexum preoperator este un factor negativ în stabilirea indicaţiei de PUC. În cazul în care flexumul este cauzat prin retracţie capsulară posterioară se indică PTG deoarece tratarea acestuia ar necesită un gest de release posterior care nu poate fi efectuat în timpul unei PUC (8,9).

Deşi mobilitatea articulară preoperatorie nu influenţează prea mult prognosticul osteotomiilor, o flexie minimă de 60° este necesară pentru efectuarea actului operator (5). Unii autori (5), indică o limită de 110 grade de flexie. Un genu-flexum de 30° reprezintă pentru Philips şi Krackow (12) o contraindicaţie pentru realizarea unei osteotomii.

Statusul compartimentului femuropatelar

Absenţa simptomatologiei clinice chiar în prezenţa unor remanieri radiografice pe clişeele de profil sau axiale nu reprezintă o contraindicaţie pentru PUC (8). PUC nu este indicată în cazurile cu afectare clinico radiologică majoră a compartimentului femuropatelar (1,10,14). Artroza femuro-patelară internă apare frecvent după osteotomiile de valgizare indiferent de tipul acesteia. Coexistenţa unei artroze femuro-patelare nu reprezintă o contraindicaţie pentru efectuarea unei osteotomii de valgizare (5,6, 10). Osteotomia de sustracţie are tendinţa de a scădea înălţimea rotuliană cea ce contraindică această tehnică în cazul unei „patele infera" preoperatorii sau obligă la asocierea osteotomiei urmate de repoziţionarea acesteia.

Antecedentele chirurgicale

Antecedentele chirurgicale care se rezumă doar la intervenţii simple în genul artroscopiilor nu modifică indicaţia unei PUC sau a unei osteotomii. În cazul unei osteotomii anterioare asociate unei hipocorecţii compartimentul controlateral este în general indemn şi se poate indica PUC. În cazul unei normo sau hipercorecţii se indică PTG deoarece ne aflăm în faţa unei artroze globalizate (1,8,9).

CURBA DE SUPRAVIEŢUIRE ŞI COMPLICAŢIILE OSTEOTOMIILOR

Majoritatea seriilor sunt concordante în ceea ce priveşte efectul antalgic, durabil, al osteotomiei asupra gonartrozei interne (5, 6,7,10,11), precum şi continua degradare a rezultatelor funcţionale odată cu trecerea timpului (5,6,7). Degradarea funcţională este în strânsă corelaţie cu pierderea corecţiei.

Rezultatul postoperator la distanţă depinde de corecţia iniţială. Există un consens general în legătură cu necesitatea unei normocorecţii în cazul osteotomiilor de varizare şi respectiv hipercorecţii în cazul osteotomiilor de valgizare, limita de hipercorecţie necesară fiind de 3-6 grade de valgus peste care apare riscul modificărilor la nivelul compartimentului extern. (5,7,10, 11,12). Studiul rezultatelor la distanţă al osteotomiilor a relevat degradarea şi disfuncţia compartimentului controlateral (5).

Complicaţiile osteotomiilor

Complicaţiile osteotomiilor de genunchi (5,6,7,10,12) sunt reprezentate de paralizia nervului sciatic popliteu extern, în general regresivă în osteotomiile de sustracţie externă, fracturile platourilor tibiale interne în osteotomiile de sustracţie respectiv externe în cele de adiţie, pseudartroze în special tibiale dar şi peroniere, defecte de corecţie în ambele sensuri dar mai ales prin hipocorecţie, calusuri vicioase mai frecvent întâlnite în cazul osteotomiilor tibiale de valgizare generate prin: recidiva unui genu-varum (prin pierderea corecţiei sau prin evoluţia uzurii compartimentului intern), genu.valgum (prin hipercorecţie sau agravarea unei deviaţii în valgus prin uzura compartimentului extern).

CURBA DE SUPRAVIEŢUIRE ŞI COMPLICAŢIILE PROTEZEI UNICOMPARTIMENTALE

Rezultatele iniţiale ale protezelor unicompartimentale au fost descurajante (1). Vârsta optimă este controversată. Rezultate slabe au fost raportate în cazul artroplastiei unicompartimentale la vârste tinere şi la pacienţi activi precum şi prin aplicarea unor hipocorecţii excesive sau din contra a unei hipercorecţii (1,8). De asemenea, rezultate inferioare sunt legate de probleme tehnice: grosimea insertului de polietilenă, design protetic deficitar, fixare insuficientă a pieselor protetice (1).

Studii recente relevă rezultate foarte bune cu recul intermediar comparative cu cele ale protezelor totale, cu deosebirea de a prezenta o serie de avantaje faţă de aceasta din urmă: tehnică mai puţin invazivă, prezervarea capitalului osos, lipsa oricărui gest patelar, mobilitate postoperatorie superioară, recuperare postoperatorie mai scurtă şi reintegrare socio-profesională mai rapidă (1,2,3). De asemenea, în cazul unei reprize, totalizarea unei proteze unicompartimentale este o tehnică chirurgicală mai simplă decât repriza chirurgicală a unei proteze totale (13,14). Totuşi majoritatea studiilor publicate subliniază faptul că începând cu a doua decadă de recul rezultatele protezelor unicompartimentale sunt inferioare celor totale (14). Dezavantajele protezei unicompartimentale în raport cu cea totală sunt: selecţia pacienţilor, design protetic, dificultăţi tehnice, procentaj ridicat de reprize chirurgicale la interval mediu sau lung (1,2,3,9). Rezultatele protezei unicompartimentale interne sunt foarte variabile. Astfel la 5 ani de recul rezultatele pozitive sunt cuprinse între 67 şi 100%. La 10 ani acelaşi parametru variază între 79 şi 98%. Rezultatele pozitive se cifrează la 89,8% după 15 ani pentru a scădea la 74% la 20 de ani (1,2,9).

În ceea ce priveşte proteza unicompartimentală externă numărul seriilor publicate este inferior celor ale protezelor unicompartimentale interne. Rezultatele clinice sunt variabile: 95% rezultate pozitive la 4 ani pentru Dejour, 96,4% supravieţuire la 10 ani pentru Kobayashi şi respectiv numai 78% rezultate bune la 8 ani pentru Goodfellow (14).

Complicaţiile protezei unicompartimentale de genunchi

Decimentarea afectează în general piesa tibială în protezele unicompartimentale interne respectiv a celei femurale în cazul celor unicompartimentale externe. În cazul seriei de 680 proteze unicompartimentale interne Herningou şi Deschamp (9) reluarea protezei a fost necesară în 90 de cazuri (4,9%) decimentarea aseptică reprezentând 36,7% din cauzele de repriză. Pentru Barett şi Scott (9), decimentarea aseptică reprezintă 55% din cauzele de repriză. Design-ul protezei este incriminat pentru procentajul ridicat de decimentări (15% la 2 ani) în cazul seriei lui Lindstrand (9). Un alt element determinant al decimentărilor aseptice este varusul rezidual superior a 8 grade, prin hipocorecţie excesivă sau printr-o cupă tibială excesivă (9).

Reprizele datorate uzurii implantului de polietilenă se datorează grosimii insuficiente a insertului de polietilenă de 8 mm mai ales în cazul unor proteze metal-back (8,9).

Reprizele prin degradarea compartimentului femuro-tibial controlateral sunt frecvente comparativ cu cele datorate degradării compartimentului femuro-patelar (2,8,9) fiind mai des întâlnite în cazul protezelor unicompartimentale externe. Cauza esenţială a afectării compartimentului controlateral este hipercorecţia în plan frontal (8,9).

REZULTATE COMPARATIVE ÎNTRE OSTEOTOMIILE GENUNCHIULUI ŞI PROTEZA UNICOMPARTIMENTALĂ

Comparate cu rezultatele osteotomiilor, rata iniţială de succes a protezelor unicompartimentale este superioară dublată de recuperare postoperatorie rapidă precum şi de un procentaj inferior de complicaţii sau de reprize chirurgicale (14,15). Schai (16) evaluează rezultatele unei serii de 28 de proteze unicompartimentale în cazul unei serii de pacienţi cu vârsta medie de 52 de ani, cu un recul mediu cuprins între 2 şi 6 ani. Concluzia lor este că, în cazul acestui interval de vârstă, rezultatele protezei unicompartimentale sunt comparabile cu cele ale osteotomiilor dar inferioare artroplastiei totale de genunchi.

Rezultatele protezelor totale consecutive osteotomiilor sunt superioare celor după proteza unicompartimentală, explicaţia fiind dată de deficitul superior de substanţă osoasă regăsit în cazul seriei de repriză a protezei unicompartimentală. În schimb nu există diferenţe majore în ceea ce priveşte dificultăţile tehnice şi procentul de com-

TABELUL I

Indicaţiile tratamentului chirurgal in gonartroza unicompartimentală

		Osteotomie	PUC	PTG
Etiologia artrozei	primară	+++	+++	+++
	inflamatorie	NU	NU	+++
Deformare în plan frontal	< 10°	+++	+++	+/-
	>10°	++	NU	+++
Vârstă	<60 ani	+++	+/-	NU
	60 70	+	+++	+
	70 80	NU	++	+++
	>80	NU	+++	+
Nivel de activitate fizică	Sportiv vârstă tânără	+++	NU	NU
	Sedentar 60-70ani	NU	+++	NU
	Sedentar peste 70 ani	NU	++	+++
Uzură cartilagiu de partea lezată doar pe clişeu în semiflexie	Prezenţa cartilagiului	+++	NU	NU
	Pensare completă	NU	+++	NU
	Distrucţia osoasă	NU	+/-	+++
Pivotul central	LIA prezent	+++	+++	+/-
	LIA absent	NU	NU	+++
Compartimentul controlateral	indemn	+++	+++	+/-
	lezat	NU	NU	+++
Laxitate laterală	prezentă	NU	NU	+++
	absentă	+++	+++	+/-
Varus osos tibial	absent	NU	+++	+/-
	<6°	+++	+++	+/-
	>6°	+/-	NU	+++
Valgus osos femural	<6°	+++	+++	+/-
	>6°	+++	NU	+++
Deformare în plan sagital	Flexum <10°	+++	+++	+/-
	Flexum > 10°	NU	NU	+++
	Recurvatum pres	+/-	NU	++
Repriza unei osteotomii	Hiper sau normocorecţie	NU	NU	+++
	Normocorecţie	+	+	+++

plicaţii între cele două serii (2). Rezultatele clinice ale reprizelor protezelor unicompartimentale interne prin proteză totală sunt echivalente sau inferioare celor unor proteze totale de primă intenţie (1,2).

Jackson (2) compară două serii de proteze totale de genunchi prima formată din 20 de reprize ale osteotomiilor de valgizare şi a doua constituită din 23 de reprize a unor proteze unicompartimentale. Autorii găsesc un procentaj net de 30% complicaţii în seria de reprize a osteotomiilor comparativ cu numai 4% în cazul seriei de reprize a protezelor unicompartimentale. Complicaţiile seriei de reprize ale osteotomiilor sunt reprezentate de sepsis profund, ruptura tendonului rotulian, paralizia nervului sciatic popliteu extern. În cazul seriei de reprize a protezei unicompartimentale complicaţiile au fost legate în special de pierderea de substanţă osoasă. Alţi autori (1) ajung la concluzia că repriza osteotomiilor tibiale prin proteză totală de genunchi este mai complicată decât conversia protezelor unicompartimentale în proteză totală de genunchi, iar rezultatele protezării totale a genunchiului consecutivă unei osteotomii tibiale sunt inferioare comparativ cu cele după o proteză unicompartimentală. Repriza osteotomiilor prin proteză totală este dificilă din diferite motive: prezenţa materialului de osteosinteză, probleme ridicate de vechea incizie cu pericolul necrozelor cutanate, oblicitatea interliniului articular, capital osos deficitar, balans ligamentar dificil, decalarea extremităţii tibiale proximale faţă de axul canalului diafizar tibial, patela infera cu dificultăţi de ordin tehnic în luxarea aparatului extensor în timpul abordului chirurgical (2).

CONCLUZII

Tabelul I reliefiază locul actual al osteotomiilor şi al PUC versus PTG (proteză totală de genunchi) în cadrul artrozei unicompartimentale de genunchi. Procesul de selecţie a pacienţilor pentru ostotomii sau PUC este restrictiv dar este foarte important pentru obţinerea unor rezultate pozitive postoperatorii. Profilul ideal pentru osteotomia corectoare de genunchi este un pacient tînăr, activ, morfotip favorizant cu afectare clinico-radiologică strict unicompartimentală, uzură cartilaginoasă unilaterală limitată stadiul 1-2 Ahlbäck.

În cazul PUC, pe lângă osteonecroza condiliană, indicaţia ideală este reprezentată de artroza degenerativă unilaterală, la vârste avansate, pacienţi sedentari, cu pensare completă a interliniului articular pe fondul unui morfotip normal, fără distrucţie osoasă majoră şi indemn din punct de vedere ligamentar. În restul cazurilor proteză totală de genunchi rămîne soluţia de referinţă.

BIBLIOGRAFIE

1. Iorio R, Healy WL. Unicompartimental arthritis of the knee. Instructional Course *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85: 1351-1364.
2. Hansen AD, Scott RD, Scuderi GR. Surgical option for the middle aged patient with osteoarthritis of the knee joint. *J Bone Joint Surg Am* 2000; 82: 1768-1781.
3. Grelsamer RP. Unicompartimental osteoarthritis of the knee. Current concept review. *J Bone Joint Surg Am* 1995; 77: 278-292.
4. Ahlbäck S. Osteoarthrosis of the knee. A radiographic investigation. *Acta Radiol Diagn* 1968; Suppl 277: 7-72.
5. Lerat JL. Ostéotomies dans la gonarthrose. *Cahiers d'enseignement de la SOFCOT. Conférences d'enseignement* 2000; 16: 165-201.

6. Thomine JM. Les ostéotomies dans la gonarthrose fémuro-tibiale lateralisée. Théorie et pratique. *Cahiers d'Enseignement de la SOFCOT. Conférences d'Enseignement* 1989; 11: 99-112.
7. Segal P. Les échecs des ostéotomies tibiales de valgisation pour gonarthrose. Symposium SOFCOT. *Rev Chir Orthop* 1992; 78 :85-125.
8. Cartier P, Epinete JA, Deschamps G. Prothèse unicompartimentale du genou. *Cahiers d enseignement de la SOFCOT. Conférences d'Enseignement* 1998; 14: 120-152.
9. Bonnin M, Chambat P. *La gonarthrose*. Paris: Springler-Verlag, 2003, 104-202.
10. Herningou P. Recul à plus de 20 ans de la gonarthrose fémuro-tibiale interne aprés ostéotomie tibiale de valgisation. *Rev Chir Orthop* 1996; 82: 241-250.
11. Langlais F., Thomazeau H. La prevention des erreurs angulaires dans les ostéotomies tibiales. Symposium SOFCOT. *Rev Chir Ortop* 1992; 78 (Suppl. 1): 102-104.
12. Philips K, Krackow KA. High tibial osteotomy and distal femoral osteotomy for valgus or varus deformity around the knee. *AAOS Instructional Course Lectures* 1998; 47: 429-436.
13. Chesnut WJ. Preoperative diagnostic protocol to predict candidates for unicompartimental arthroplasty of the knee. *Clinical Orthopedics and Related Research* 1991; 273: 146-150.
14. Deshmukh RV, Scott RD. Unicompartimental knee arthroplasty for younger patients. *Clinical Orthopedics and Related Research* 2000; 404: 108-112.
15. Broughton NS, Newman JH, Baily RA. Unicompartmental replacement and high tibial osteotomy for osteoarthritis of the knee. A comparative study after 5-10 years' follow-up. *J Bone Joint Surg Br* 1986; 68: 447-452.
16. Schai PA, Suh JT, Thornhill TS, Scott RD. Unicompartmental knee arthroplasty in middle-aged patients: a 2- to 6-year follow-up evaluation. *J Arthroplasty* 1998; 13: 365-372.

NOUTĂŢI

ATORVASTATINUL ÎN TRATAMENTUL STEATOZEI HEPATICE NON-ALCOOLICE

Steatoza hepatică non-alcoolică, ficatul gras, constituie în prezent cea mai frecventă cauză de boală cronică hepatică, tratamentul fiind departe de a avea eficienţa dorită. Având în vedere riscul deloc neglijabil de evoluţie spre fibroză şi ciroză hepatică, cancer hepatocelular, eforturile pentru stabilirea unui tratament eficient sunt perfect justificate. Un studiu recent a evaluat beneficiile atorvastatinului (un hipolipemiant nou, inhibitor de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzimă A reductază) în tratamentul pacienţilor cu steatoză hepatică non-alcoolică şi dislipidemie. Au fost studiaţi prospective 25 pacienţi (22 dintre ei finalizând studiul) cu steatoză hepatică şi dislipidemie: s-a determinat indicele de masă corporală, profilul seric al lipidelor, probele funcţionale hepatice, densitatea hepatică (ecografic) la iniţiere şi apoi la 1, 3, 6, 9 şi 12 luni de tratament cu atorvastatin (doze de 10-80 mg/zi, stabilite în funcţie de valorile iniţiale ale colesterolemiei). Obiectivele urmărite au fost normalizarea transaminazelor şi/sau ameliorarea densităţii hepatice, evaluată ecografic. Normalizarea transaminazelor s-a realizat după 6 luni de tratament la 36,3% dintre pacienţi, la alţi 20% s-au normalizat la 12 luni, la 10% menţinându-se crescute dar la valori reduse faţă de nivelul iniţial. Profilul lipidic s-a normalizat în toate cazurile, fără modificarea însă semnificativă a indicelui de masă corporală. Autorii consideră benefic şi sigur tratamentul cu atorvastatin la pacienţii cu steatoză hepatică non-alcoolică şi dislipidemie. Aprecierea se bazează însă numai pe criterii biologice (valorile transaminazelor) şi nu se pot aprecia încă beneficiile pe termen lung ale tratamentului. (Gomez-Dominguez E, Gisbert JP et al. A pilot study of Atorvastatin treatment in dyslipemid, nonalcoholic fatty liver patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23 (11): 1634-1647).

Camelia Cojocaru

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 3

FEATURES OF PATHOLOGICAL ASSESSEMENT IN RECTAL CANCER

V. Scripcariu[1,2], Elena Dajbog[1,2], L.Lefter[1,2], M. Danciu[3], D. Ferariu[3], Adriana Pricop[1,2,4], M. Grigoraş[4], D. Negru[4], C. Volovăţ[5], L. Miron[5], V. Drug[6], C. Dragomir[1,2]
"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
"St. Spiridon" University Hospital
1 Third Surgical Unit
2 Centre of Surgical Oncology
3 Department of Pathology
4 Department of Radiology
5 Department of Oncology
6 Institut of Gastroenterology and Hepatology

FEATURES OF PATHOLOGICAL ASSESSEMENT IN RECTAL CANCER (Abstract): Rectal cancer diagnosis is established by collaboration between oncological surgeons, oncologists, pathologists and imaging specialists. By examining the macroscopic and microscopic aspect of the surgical specimen, the pathologist could provide the surgeon with information regarding the surgical procedure. Staging represents the clinical or pathological assessment of the extent of tumour spread. The clinical staging is a preoperative evaluation based on clinical and radiological information being used to determine the appropriate treatment for each case. The pathological staging permits the postoperative assessment that brings prognostic information. This paper aim is to present our multidisciplinary team suggestion for an accurate pathology assessment of rectal cancer. **Key words**: RECTAL CANCER, PATHOLOGY REPORT

The incidence of rectal cancer is highest in the western countries. Rectal cancer shows less international variation than colon cancer. Prognosis is related to the stage of the disease at diagnosis and to initial treatment. Although a tumor, node, metastases (TNM) international classification system has been developed and accepted by World Health Organization, the Dukes classification (or one of its new forms) remains in use. For the rectal cancer treatment the surgery is a key factor in prevention of local recurrence. Direct evaluation of the surgery result by the pathologist is considered extremely important and informative for the surgeon.

An optimal surgical technique is of cardinal importance for the rectal cancer treatment, because it could decrease the local recurrence rates from 22% to 8% (1). For rectal cancers the analysis should be made on the quality of the surgical mesorectal dissection. The total mesorectal excision (TME) has become the surgical treatment of choice in rectal cancer (1,2). Quality control of this procedure can be achieved using the completeness of the mesorectum excision as a parameter. Serious defects of the mesorectal cylinder are an indication of the tumor increasing risk of local recurrence (2). The assessment of the circumferential margin (CRM) is an important factor of prediction of the local recurrence. An accurate assessment of the CRM accompanied by determination of the quality of the mesorectum might improve the prognostic value of the pathologic work-up and eventually, in the future, improve the quality of the surgical technique (2). For an appropriate evaluation of the tumoural stage of the resected specimen, the pathologists should record pathologic information of the resected tumor on a standard form for all patients (3). Also photographic documentation of the resection specimen is required. Surgical specimens should be received fresh in the laboratory and opened, but not through the tumour. The peritoneal and/or circumferential margins should be marked with ink and the bowel pinned and fixed for at least 48 hours (4). The region of the tumour is examined by slicing in serial thin (5 mm) transverse sections for optimum assessment of depth of invasion and margins. Usually four tumoural blocks are taken for microscopy. The fat is carefully dissected to retrieve all lymph nodes. The resection specimen needs to be photograph at the moment of arrival at the pathology laboratory, and after fixation, inking and slicing, the transverse sections are going to be subsequently photographed (4). An examination of the CRM and investigation of tumor invasion of the bowel wall and surrounding tissue is necessary (5). The largest diameter of the tumor needs to be registered after fixation of the specimen. The specimens had to be examined for the presence of lymph nodes, and all lymph nodes found must be processed for microscopic investigation (6). Cohort studies have shown that tumour stage is an important prognostic parameter (6). The presence of clear vascular invasion out of the bowel wall is an adverse parameter, particularly correlated with the development of hepatic metastases. Ulceration of the peritoneum, defi-

TABLE I
Rectal Cancer Classifications

1st author or classification, year	STAGE A	STAGE B	STAGE C	STAGE D
Dukes, 1932	Without penetration through the muscularis propria; limited to the wall of rectum	Penetrating through the bowel wall (muscularis propria)	With LN metastasis	No stage D
Astler Coller, 1954 "modified Dukes"	Limited to the mucosa same as Kirklin	B1: infiltrating the submucosa or the muscularis propria, without penetrating this later B2: penetrating through the muscularis propria, same as Kirklin	C1: like B1 but with LN involvement C2: like B2 but with LN involvement	No stage D
AJCC, 2002, modified Astler-Coller	With invasion to submucosa	B1: with invasion into but not through muscularis propria B2: with invasion through muscularis propria B3: corresponding to T4N0M0 of the TNM 6th edition	C1:like B1 but with LN involvement C2: like B2 but with LN involvement C3: like B3 but with LN involvement	D: with distant metastasis

ned by the presence of tumour cells directly on the surface, is another important microscopic indicator of a poor outcome (7). The staging of rectal cancers is difficult due to the fact that multiple staging systems are in use and there is no agreement on which staging system should be used. After the description of the first staging system by Dukes, (8) the evolution and modification of staging systems became confused. Apart from the Dukes' system which is still widely used, the other popular systems include the classification described by Astler and Coller (9), and the tumor-node-metastasis (TNM) classification of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) and the Union Internationale Contra le Cancer (UICC) (9, 10) (table I).

The current system recommended by the American Joint Committee on Cancer and Union Internationale Contre le Cancer is a universal system for staging cancer in all anatomic sites. By AJCC/UICC convention, the designation "T" refers to a primary tumor that has not been previously treated. The symbol "p" refers to the pathologic classification of the TNM, as opposed to the clinical classification, and is based on gross and microscopic examination. pT entails a resection of the primary tumor or biopsy adequate to evaluate the highest pT category, pN entails removal of nodes adequate to validate lymph node metastasis, and pM implies microscopic examination of distant lesions (9).

TNM CLASSIFICATION (9)

Primary Tumor (T)

TX Primary tumor cannot be assessed

T0 No evidence of primary tumor

Tis Carcinoma in situ - intraepithelial or invasion of lamina propria

T1 Tumor invades submucosa

T2 Tumor invades muscularis propria

T3 Tumor invades through the muscularis propria into the subserosa or into the nonperitonealized pericolic or perirectal tissues

Optional subclassification of T3 (11)

T3a Minimal invasion: less than 1 mm beyond the border of the muscularis propria

T3b Slight invasion: 1 to 5 mm beyond the border of the muscularis propria

T3c Moderate invasion: greater than 5 mm to 15 mm beyond the border of the muscularis propria

T3d Extensive invasion: greater than 15 mm beyond the border of the muscularis propria

T4 Tumor directly invades other organs or structures (T4a) and/or perforates visceral peritoneum (T4b)

Regional Lymph Nodes (N)

NX Regional lymph nodes cannot be assessed

N0 No regional lymph node metastasis

N1 Metastasis in 1 to 3 lymph nodes

N2 Metastasis in 4 or more lymph nodes

Distant Metastasis (M)

MX Distant metastasis cannot be assessed

M0 No distant metastasis

M1 Distant metastasis

Seeding of abdominal organs is considered M1.

Pathologic staging is usually performed after surgical resection of the primary tumor. Pathologic staging depends on pathologic documentation of the anatomic extent of disease, whether or not the primary tumor has been completely removed. If a biopsied tumor is not resected for any reason and if the highest T and N categories or the M1 category of the tumor can be confirmed microscopically, the criteria for pathologic classification and staging have been satisfied without total removal of the primary cancer (11) (table II).

Dukes B stage could be divided in groups of better (T3N0M0) and worse (T4N0M0) prognostic, Dukes C stage (any TN1M0 and any TN2,N3M0) (11).

TABLE II

TNM Stage Groupings				Modified Astler -Coller Stage	Dukes
Stage 0	Tis	N0	M	N/A	N/A
Stage I	T1	N0	M0	Stage A	A
	T2	N0	M0	Stage B1	A
Stage IIA	T3	N0	M0	Stage B2	B
Stage IIB	T4	N0	M0	Stage B3	B
Stage IIIA	T1, T2	N1	M0	Stage C1	C
Stage IIIB	T3, T4	N1	M0	Stage C2, C3	C
Stage IIIC	Any T	N2	M0	Stage C1, C2, C3	C
Stage IV	Any T	Any N	M1	Stage D	N/A

WHO CLASSIFICATION OF RECTAL CARCINOMA (12)

1. Adenocarcinoma
2. Medullary carcinoma
3. Mucinous (colloid) adenocarcinoma
4. Signet-ring cell carcinoma
5. Squamous cell carcinoma
6. Adenosquamous carcinoma
7. Small cell carcinoma
8. Undifferentiated carcinoma
9. Other (specify)

From histological point of view most systems stratify tumours into 3 or 4 grades of differentiation (13):

Grade 1 Well differentiated

Grade 2 Moderately differentiated

Grade 3 Poorly differentiated

Grade 4 Undifferentiated

Studies documenting the prognostic power of histological tumor grade (14), had conducted to another type of classification:

Low-grade: Well differentiated and moderately differentiated

High-grade: Poorly differentiated and undifferentiated

The histological grade has to be a stage-independent prognostic factor (14) A high-grade tumor grade is an adverse prognostic factor.

Tumor Configuration

Tumoural configuration is represented by various forms: exophytic, pedunculated and sessile, (fungating), entophytic (ulcerative), and diffusely infiltrative (linitis plastica) or annular (15). Linitis plastica has an unfavourable prognosis, probably related to the histological type of tumor (16).

Venous Invasion

Lymph nodes invasion

Submission of lymph nodes for microscopic examination: All grossly negative or equivocal lymph nodes should be submitted entirely (17). Grossly positive lymph nodes may be partially submitted for microscopic confirmation of metastasis.

It has been shown that 12 to 15 negative lymph nodes predict regional node negativity. If less than 12 nodes are found, supplementary diagnosis techniques should be considered (16, 17). If fewer than 12 nodes are remaining after the use of visual enhancement techniques, must be mentioned in the pathology report. The pathology report will state the total number of lymph nodes examined and the total number involved by metastases.

For microscopic examination of lymph nodes, lymph nodes must be signalled as regional versus nonregional, according to the anatomic location of the tumor. Metastasis to nonregional lymph nodes is classified as distant metastasis and designated as M1.

TNM Descriptors (18)

There are special cases of TNM or pTNM classifications, when the "m" suffix and "y," "r," and "a" prefixes are used.

The "m" suffix indicates the presence of multiple primary tumours in a single site and is recorded in parentheses : pT(m)NM.

The "y" prefix indicates that the classification is performed during or following initial multimodality therapy. The ycTNM or ypTNM expresses the extent of tumor actually present at the time of that examination.

The "r" prefix indicates a recurrent tumor when staged after a documented disease-free interval, and is identified by the "r" prefix : rTNM.

The "a" prefix designates the stage determined at autopsy : aTNM .

Additional Descriptors (19)

1. Residual Tumor (R)

Tumor remaining after therapy with curative intent is categorized by a system known as R classification :

RXPresence of residual tumor cannot be assessed

R0 No residual tumor

R1 Microscopic residual tumor

R2 Macroscopic residual tumor

For the surgeon, the R classification may be useful to indicate the known or supposed status of the surgical excision. For the pathologist, the R classification is relevant to the status of the margins of a surgical resection specimen.

2. Vessel Invasion

The vessel invasion (lymphatic or venous) does not affect the T category indicating local extent of tumor (19).

Venous Invasion (V)

VXVenous invasion cannot be assessed

V0 No venous invasion

V1 Microscopic venous invasion

V2 Macroscopic venous invasion

Invasion of extramural veins represents an independent indicator of unfavourable outcome and increased risk of occurrence of hepatic metastasis (19, 20). The analysis of 5 or more blocks of tumoural tissue significantly enhances the possibility of finding extramural venous invasion (20).

Lymphatic Vessel Invasion (L)

LX Lymphatic vessel invasion cannot be assessed

L0 No lymphatic vessel invasion

L1 Lymphatic vessel invasion

Tumor Periphery : Growth Pattern

The growth pattern at the edge of the tumor has been shown to have prognostic significance independent of stage and may predict liver metastasis (13) An infiltrating pattern of growth at the tumor border as opposed to a pushing border is an adverse prognostic factor.

Infiltrating borders have been defined :

1. Gross Examination of Glass Slide

Inability to define limits of invasive border of tumor and/or inability to resolve host tissue from malignant tissue.

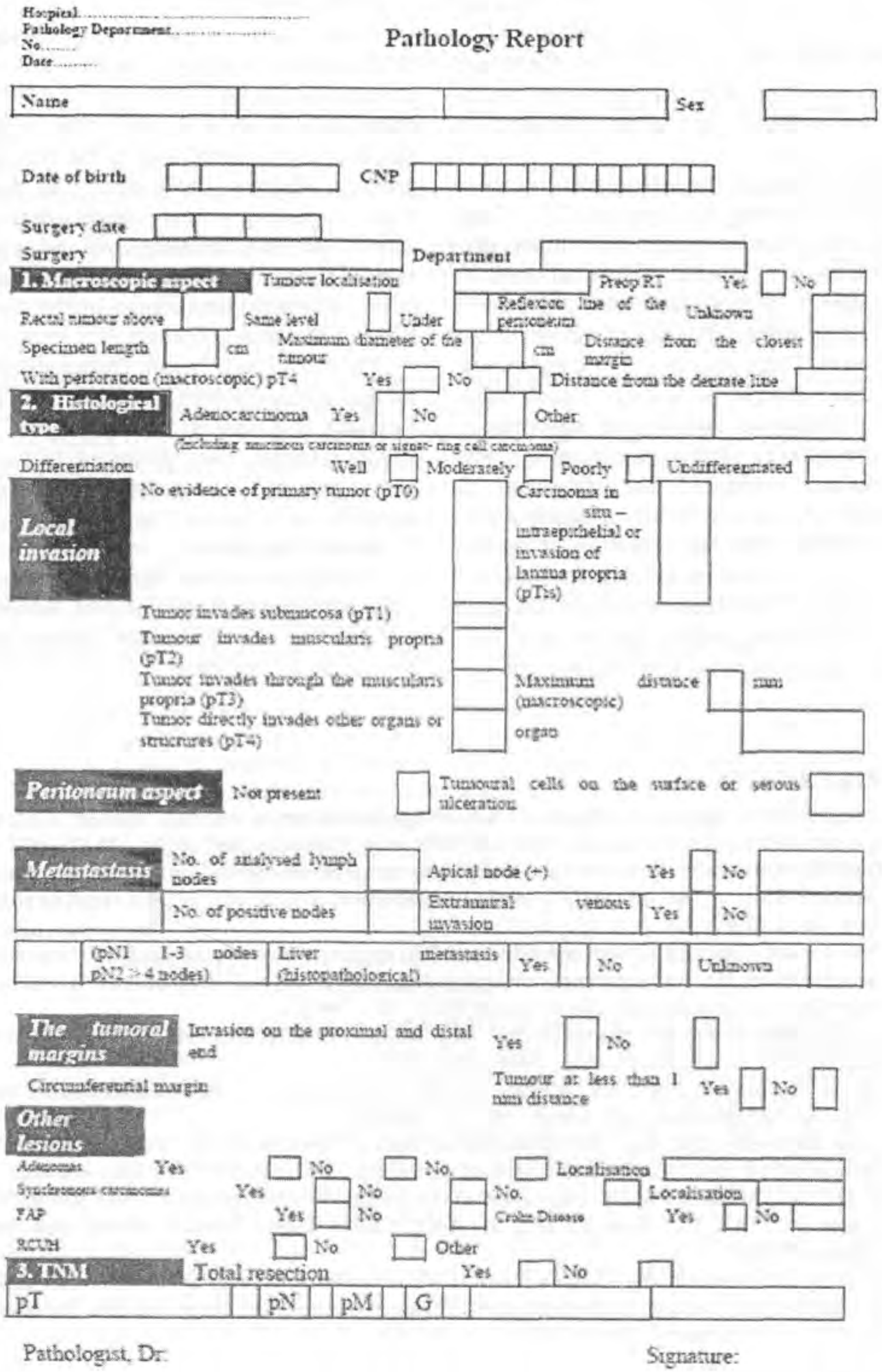
2. Microscopic Examination of Slide

Dissection of tumor through the full thickness of the muscularis propria (without stromal response) and/or dissection of mesenteric adipose tissue by small glands or irregular clusters or cords of cells.

Margins

It may be helpful to mark the margins closest to the tumor with ink. Margins marked by ink should be designated in the macroscopic description (21). Margins include the proximal, distal, and radial margins. The radial margin represents the adventitial soft tissue margin closest to the deepest penetration of tumor (22). The circumferential margin is scored as positive if tumor is located 1 mm or less from the inked (if the specimen was inked) nonperitonealized surface of the specimen, because local recurrence rates are similar with clearances of 0 to 1 mm. The circumferential margin is recorded as negative if the tumor is more than 1 mm from the inked nonperitonealized surface of the specimen.

For low rectal cancers resected from a low anterior approach, distal resection margins of 2 cm are considered appropriate,



Hospital..
Pathology Department.......................
No........
Date.........

Pathology Report

Name ☐ ☐ ☐ Sex ☐

Date of birth ☐☐☐ CNP ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

Surgery date ☐☐☐

Surgery ☐ Department ☐

1. Macroscopic aspect Tumour localisation ☐ Preop RT Yes ☐ No ☐

Rectal tumour above ☐ Same level ☐ Under ☐ Reference line of the peritoneum Unknown ☐

Specimen length ☐ cm Maximum diameter of the tumour ☐ cm Distance from the closest margin ☐

With perforation (macroscopic) pT4 Yes ☐ No ☐ Distance from the dentate line ☐

2. Histological type Adenocarcinoma Yes ☐ No ☐ Other ☐

(including mucinous carcinoma or signet- ring cell carcinoma)

Differentiation Well ☐ Moderately ☐ Poorly ☐ Undifferentiated ☐

Local invasion

No evidence of primary tumor (pT0) ☐ Carcinoma in situ – intraepithelial or invasion of lamina propria (pTis) ☐

Tumor invades submucosa (pT1) ☐

Tumour invades muscularis propria (pT2) ☐

Tumor invades through the muscularis propria (pT3) ☐ Maximum distance (macroscopic) ☐ mm

Tumor directly invades other organs or structures (pT4) ☐ organ ☐

Peritoneum aspect Not present ☐ Tumoural cells on the surface or serous ulceration ☐

Metastastasis No. of analysed lymph nodes ☐ Apical node (+) Yes ☐ No ☐

No. of positive nodes ☐ Extramural venous invasion Yes ☐ No ☐

☐ (pN1 1-3 nodes pN2 ≥ 4 nodes) Liver metastasis (histopathological) Yes ☐ No ☐ Unknown ☐

The tumoral margins Invasion on the proximal and distal end Yes ☐ No ☐

Circumferential margin Tumour at less than 1 mm distance Yes ☐ No ☐

Other lesions

Adenomas Yes ☐ No ☐ No. ☐ Localisation ☐

Synchronous carcinomas Yes ☐ No ☐ No. ☐ Localisation ☐

FAP Yes ☐ No ☐ Crohn Disease Yes ☐ No ☐

RCUH Yes ☐ No ☐ Other

3. TNM Total resection Yes ☐ No ☐

pT ☐ pN ☐ pM ☐ G ☐ ☐ ☐

Pathologist, Dr. Signature:

and for T1 and T2 tumours, 1 cm may be sufficient for distal clearance (23). In cases of carcinoma arising in a background of inflammatory bowel disease, proximal and distal resection margins should be evaluated for dysplasia and active inflammation (24).

The quality of the mesorectum resection is classified using three grades (25): Complete: intact mesorectum with minor irregularities of a smooth mesorectal surface. No defect is deeper than 5 mm, and there is no coning toward the distal margin of the specimen. There is a smooth circumferential resection margin on slicing. Nearly complete: moderate bulk to the mesorectum, but irregularity of the mesorectal surface. Moderate coning of the specimen is allowed. At no site is the muscularis propria visible, with the exception of the insertion of the levators muscles. Incomplete: little bulk to mesorectum with defects down into muscularis propria and/or very irregular circumferential resection margin.

CONCLUSIONS

Although the rectal cancer staging is difficult, most widely accepted and used classification is the TNM. pTNM is difficult establish because of the multitude of variables that are required during the evaluation process. However the pathologists during trials regarding rectal cancer diagnosis adopted various classifications and type of reports trying to record data that are going to be of utmost importance in the assessment of the final diagnosis.

The Colorectal Cancer Treatment Group (multidisciplinary team) from the Centre of Research in Oncological Surgery, St. Spiridon Hospital, Iasi, Romania had come with a proposal for a pathology assessment report in rectal cancer (fig. 1).

Acknowledgment

We wish to manifest our thanks to dr. M. Danciu from the Department of Pathology for creating the Pathology Report as a conclusion of our data.

REFERENCES

1. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ et al. Prognostic factors in colorectal cancer: College of American Pathologists consensus statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124 (7): 979-994.
2. Heald RJ, Karanjia M. Results of radical surgery for rectal cancer. *World J Surg* 1992; 16: 848-857.
3. Quirke P, Scott N. The pathologist's role in the assessment of local recurrence in rectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 1992; 3: 1-17.
4. Branston LK, Greening S, Newcombe RG et al. The implementation of guidelines and computerised forms improves the completeness of cancer pathology reporting. The CROPS project: a randomised controlled trial in pathology. *Eur J Cancer* 2002; 38: 764-772.
5. Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994; 344: 707-711.
6. Quirke P, Durdy P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. *Lancet* 1986; 2: 996-999.
7. Cross SS, Feeley KM, Angel CA. The effect of four interventions on the informational content of histopathology reports of resected colorectal carcinomas. *J Clin Pathol* 1998; 51: 481-482.
8. Dukes CE. The classification of the cancer of the rectum. *J Pathol Bacteriol* 1932; 35: 323-332.
9. Greene FL, Page DL, Fleming ID et al. *AJCC Cancer Staging Manual.* 6th ed. New York: Springer, 2002.
10. Fielding LP, Arsenault PA, Chapuis PH et al. Clinicopathological staging for colorectal cancer: An International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Terminology (ICAT). *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6: 325-344.

11. MacFarlane JK, Ryalll RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1993; 341: 457-460.
12. Jass JR, Sobin LH. *Histological Typing of Intestinal Tumours: World Health Organization.* 2nd ed. New York, NY: Springer-Verlag NY Inc; 1989.
13. Compton CC. Pathology report in colon cancer: what is prognostically important? *Dig Dis.* 1999; 17: 67-79.
14. Compton CC, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, Fielding LP. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. *Cancer* 2001; 88 (7): 1739-1757.
15. Hermanek P, Guggenmoos-Holzmann I, Gall FP. Prognostic factors in rectal carcinoma: a contribution to the further development of tumor classification. *Dis Colon Rectum* 1989; 32: 593-599.
16. Newland R, Dent O, Lyttle M, Chapuis PH, Bokey EL. Pathologic determinants of survival associated with colorectal cancer with lymph node metastases. A multivariate analysis of 579 patients. *Cancer* 1994; 73: 2076-2082.
17. Chan KW, Boey J, Wong SKC. A method of reporting radial invasion and surgical clearance of rectal carcinoma. *Histopathology* 1985; 9: 1319-1327.
18. Jass JR, Cuzick J, Bussey HJR, Morson BC, Northover JMA, Todd IP. The grading of rectal cancer: historical perspectives and a multivariate analysis of 447 cases. *Histopathology* 1986; 10: 437-439.
19. Talbot IC, Ritchie S, Leighton MH, Hughes AO, Bussey HJR, Morson BC. The clinical significance of invasion of veins by rectal cancer. *Br J Surg* 1980; 67: 439-442.
20. Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994; 344: 707-711.
21. Quirke P, Durdy P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. *Lancet* 1986; 2: 996-999.
22. Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638-646.
23. Wibe A, Rendedal PR, Svensson E et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2002; 89: 327-334.
24. Scripcariu V, Lungu M, Dragomir R, Lefter L, Radu I, Dragomir C. Anterior resection of the rectum for rectal cancer—options, limits, immediate complications. *Chirurgia* 2004; 99 (5): 305-310.
25. Quirke P, Scott N. The pathologists role in the assessment of local recurrence in rectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 1992; 3: 1-17.

NOUTĂŢI

UTILIZAREA CELECOXIB ÎN PREVENŢIA DEZVOLTĂRII POLIPILOR ADENOMATOŞI COLORECTALI

Nivelul de expresie al ciclooxigenazei 2 (COX-2) influenţează riscul de formare a polipilor adenomatoşi colorectali şi degenerarea lor malignă. Inhibiţia COX-2 cu celecoxib a fost utilizată în trialul dublu orb, randomizat, placebo controlat, "The Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps Trial", realizat în 107 centre din 32 de ţări, care au studiat 1561 subiecţi (933 au primit celecoxib, 400 mg zilnic şi 628 au primit placebo). După 3 ani, rata cumulativă de apariţie a adenoamelor a fost 33,6% în grupul tratat cu celecoxib şi 49,3% în grupul placebo (risc relativ 0,64, intervalul de confidenţă 95% 0,56 - 0,75, $p < 0,001$), iar pentru adenoamele avansate, cu risc carginogenetic crescut, a fost de 5,3%, respectiv 10,4% (risc relativ 0,49, intervalul de confidenţă 95% 0,33 - 0,73, $p < 0,001$). Efecte adverse cardiovasculare au fost notate la 2,5% din subiecţii trataţi cu celecoxib şi la 1,9% în grupul placebo (1,3 risc relativ, interval de confidenţă 95% 0,65 - 2,62) (Arber N et al. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med* 2006; 355 (9): 885-895).

Corina Dima-Cozma

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 3

CHIRURGIE

ARTICOLE ORIGINALE

TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL STENOZELOR ESOFAGIENE SECUNDARE BOLII DE REFLUX GASTRO-ESOFAGIAN

Cristina Dăscălescu[1,2], C. Bulat[1,2], L.P. Lefter[1,2], M. Stoian[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Spitalul Universitar "Sf. Spiridon" Iaşi
1 Clinica a III-a Chirurgie
2 Centrul de Cercetare în Chirurgia Oncologică

SURGICAL TREATMENT OF THE PEPTIC OESOPHAGEAL STRICTURES (Abstract): The end point in gastro-oesophageal reflux disease (GERD) evolution is oesophageal stenosis. The aim of this study is merely to establish the absolute requisite of treating simultaneously the oesophageal stenosis and the causal disorder, GERD. This article analyses the diversity of surgical treatment in relationship with the location and length of the oesophageal stenosis using a group of 35 patients with GERD over a period of 25 years. Treatment of this condition has enriched and diversified in the last decades with more conservative and complex techniques, having the task to preserve, whenever possible, the oesophagus. The ability to decide the optimal moment for the surgical treatment, to elect the most suitable procedure, to treat simultaneously the stenosis and to prevent further reflux guarantee a successful, free of recurrence outcome. **Key words**: GERD, OESOPHAGEAL REFLUX, OESOPHAGEAL STENOSIS

Boala de reflux gastro-esofagian (BRGE) poate, prin evoluţia sa oscilantă şi imprevizibilă, să ducă la apariţia unor complicaţii grave, printre care se înscriu şi stricturile. Acestea apar la cei cu BRGE într-o proporţie de 10-20%, în urma evoluţiei îndelungate a bolii tratată medical corespunzător sau reprezintă prima formă de manifestare a bolii, cu o frecvenţă de 14%. Localizate cel mai frecvent distal, pe o distanţă de 2-3 cm, stricturile esofagiene pot fi identificate şi în porţiunea mijlocie sau superioară a esofagului; uneori pot avea o lungime considerabilă, până în 1/3 mijlocie sau superioară a esofagului, iar în funcţie de uşurinţa cu care pot fi dilatate sunt considerate *uşoare, moderate* sau *severe*.

Posibilităţile terapeutice ale stenozelor peptice s-au diversificat mai ales în ultimele decenii, optându-se pentru tehnici combinate cât mai conservatoare, cu scopul păstrării organului afectat. Scopul studiului efectuat este de a demonstra că în stenozele esofagiene tratamentul trebuie să rezolve nu numai complicaţia, ci să asigure şi stoparea refluxului.

MATERIAL ŞI METODĂ

Am analizat un grup de 35 de pacienţi cu BRGE care au fost internaţi şi trataţi chirurgical în intervalul 1980-2005. Majoritatea pacienţilor au fost operaţi pentru complicaţii severe ale bolii de reflux. Cele mai frecvente complicaţii au fost stenozele, întâlnite la 28 pacienţi. 4 pacienţi au prezentat esofagită gradul III, iar un pacient a prezentat ulcer esofagian. Stenoza esofagiană s-a dezvoltat în cele mai multe cazuri - 19 - după o perioadă îndelungată de evoluţie a bolii de reflux. La 2 pacienţi însă,

disfagia a apărut fără simptomatologia de însoţire a bolii de reflux. Localizările stenozei au fost distale la 22 de pacienţi, în 1/3 mijlocie a esofagului la un pacient şi întinse până în 1/3 mijlocie a esofagului la 5 pacienţi.

Pacienţii au fost trataţi iniţial conservator (medicaţie antireflux şi dilataţii), cu excepţia unui pacient cu probleme psihice, la care disfagia completă s-a instalat aparent brusc, neputând fi investigată complet şi datorită lipsei de cooperare a pacientului. Examenul radiologic a arătat o stenoză cvasitotală în 1/3 mijlocie a esofagului, cu reflux important în căile respiratorii. Stenozele au fost uşoare la 4 pacienţi, medii la 15 pacienţi şi strânse, dificil de dilatat sau nedilatabile la 9 pacienţi.

Momentul intervenţiei chirurgicale a fost stabilit atunci când dilataţiile au devenit frecvente şi/sau insuficiente, pentru a asigura o deglutiţie normală ori în condiţiile suspectării perforaţiei iatrogene sau a transformării maligne. Stenozele moderate s-au instalat după chirurgia gastrică la 7 pacienţi, coexistând cu un ulcer duodenal stenozant la 7 pacienţi, iar la un pacient s-a instalat după o intervenţie antireflux. În toate cazurile s-a practicat diversiune duodenală tip Herrington. Evoluţia postoperatorie a fost favorabilă, iar leziunile de esofagită s-au ameliorat net după 6-8 luni. În stenozele strânse sau nedilatabile instalate la 9 pacienţi au fost practicate 7 rezecţii cu esofagoplastie tip Grundall şi o esogastroanastomoză tip Heyrowsky. Rezecţiile subtotale transhiatale au fost practicate la 5 pacienţi. Rezecţia stenozei cu anastomoză esogastrică intratoracică practicată la 2 pacienţi a fost urmată de recurenţa refluxului, care a beneficiat însă de instituirea precoce a unui tratament medical intensiv antireflux. Esogastroanastomoza tip Heyrowsky am efectuat-o în condiţiile unei stenoze suspectate de malignitate, când biopsiile pre- şi intraoperatorii nu au fost concludente, iar aspectul macroscopic pleda pentru o leziune inextirpabilă. Apariţia simptomelor de reflux şi evoluţia favorabilă ulterioară sub tratamentul medical antireflux, împreună cu histologia benignă au precizat natura stenozei. Esogastroplastia tip Grundall am efectuat-o ca un timp preliminar la un pacient cu stenoză infranchişabilă şi o stare de nutriţie extrem de precară, pentru rezolvarea cât mai rapidă a stenozei. După ameliorarea stării generale s-a practicat şi procedeul antireflux, preferându-se diversiunea duodenală totală tip Herrington, pacientul având în antecedente o rezecţie gastrică pentru ulcer. Rezecţia subtotală transtoracică a esofagului s-a impus in 2 cazuri.

Primul caz a fost o pacientă la care simptomatologia de reflux s-a instalat imediat după o rezecţie gastrică efectuată pentru ulcer gastro-duodenal perforat. Stenoza s-a instalat rapid, în ciuda tratamentului medical, la un interval de 4 luni. În cursul dilataţiilor, suspiciunea unei perforaţii a impus intervenţia, practicându-se rezecţia subtotală a esofagului şi reconstrucţia cu ileocolon drept. Evoluţia imediată a fost favorabilă, dar după a 26-a zi postoperator pacienta a decedat printr-o hemoragie digestivă cataclismică dintr-un ulcer situat la nivelul implantării grefonului colonic în stomac. Reconsiderarea cazului - pacientă tânără, la care boala ulceroasă a evoluat rapid şi agresiv, cu instalarea rapidă a fenomenelor grave de reflux şi recidivă ulceroasă, ne-a determinat să concluzionăm că, de fapt, ne-am confruntat cu un sindrom Zollinger - Ellison, în care se cunoaşte că boala de reflux este frecvent întâlnită.

Cel de-al doilea caz a fost un pacient tânăr cu un sindrom maniaco-depresiv, la care simptomatologia a debutat prin disfagie, ce a devenit rapid completă, încât nu a permis decât un examen endoscopic care a decelat o stenoză strânsă începând din 1/3 mijlocie a esofagului. Tentativele de dilataţie au eşuat. În faţa incertitudinii privind natura stenozei s-a decis rezecţia transtoracică a stenozei cu examen histologic extemporaneu. Explorarea stomacului a evidenţiat prezenţa unei leziuni ulceroase stenozante, ce a impus o sancţiune chirurgicală. Astfel, s-a efectuat şi antrectomie cu vagotomie, iar reconstrucţia esofagiană s-a făcut cu ileocolon drept. Evoluţia postoperatorie a fost simplă, iar rezultatul postoperator excelent se menţine la 2 ani de la intervenţie.

Rezecţiile subtotale transhiatale şi esogastroanastomoza cervicală au fost practicate la 2 pacienţi.

O pacientă în vârstă, la care refluxul s-a instalat şi a evoluat rapid după o colecistectomie, stenoza întinsă şi extrem de dificil de dilatat impunând intervenţia chirurgicală.

Cel de-al doilea pacient, de asemenea în vârstă, avea în antecedente 2 intervenţii antireflux ineficiente: procedeul Hill modificat şi fundoplicatura tip Dor. Persistenţa refluxului a permis instalarea unei stenoze întinse şi strânse, precum şi complicaţii pulmonare extrem de severe (frecvente pneumopatii de aspiraţie şi chiar abces pulmonar). Deşi în antecedente mai avea şi un infarct de miocard, reintervenţia s-a impus. Evoluţia postoperatorie a fost simplă, negrevată de complicaţii. Rezultatul excelent postoperator se menţine la 4, respectiv 5 ani de la intervenţie.

În celelalte 3 cazuri de stenoze întinse, severe, periculos de dilatat, s-a impus intervenţia chirurgicală care, într-un singur caz, s-a complicat cu o fistulă anastomotică şi, ulterior, stenoză de anastomoză, ce a necesitat stricturoplastie.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Cu ajutorul procedeelor chirurgicale utilizate am obţinut rezultate bune în 23 de cazuri, deoarece pacienţii nu au mai necesitat dilataţii, iar simptomatologia de reflux a dispărut, concomitent cu ameliorarea leziunilor de esofagită. Recidiva refluxului a apărut în 5 cazuri, reintervenţiile practicându-se la 2 dintre aceştia, care au reuşit rezolvarea refluxului. Tratamentul stenozelor esofagiene peptice este încă un subiect ce stârneşte controverse. Dacă în anii '70 tratamentul considerat adecvat era rezecţia, interpretându-se stenoza ca un proces fibros ireversibil, constatându-se ulterior că unele sau chiar cele mai multe stenoze beneficiază de dilataţii, posibilităţile terapeutice s-au diversificat. În funcţie de uşurinţa sau dificultatea întâmpinată în dilataţia stenozei, acestea au fost clasificate în uşoare, medii (moderate) sau severe. Se consideră că aproape toate stenozele pot fi dilatate, adevăratele stenoze "infranchissable" întâlnindu-se într-un număr redus de cazuri.

În faţa unei stenoze se pun 2 probleme importante: dacă stenoza este benignă şi dacă poate fi dilatată. Eliminarea posibilităţii naturii neoplazice a stenozei se poate realiza uneori numai după dilataţia acesteia, ce va permite prelevarea de biopsii şi sub nivelul stenozei unde se poate identifica un eventual neoplasm şi/sau un esofag Barrett cu diverse grade de displazie. Demonstrarea naturii peptice a stenozei, dacă aceasta nu apare în cursul evoluţiei cunoscute a bolii de reflux, implică, după dilataţie, studii specifice, precum şi investigarea corectă a motilităţii corpului esofagian şi a motilităţii gastrice, factori implicaţi în producerea afecţiunii şi de care depinde reuşita tratamentului (1,2,3).

Indiferent de procedeele terapeutice, tratamentul trebuie să realizeze cele două obiective: să înlăture obstrucţia şi, al doilea obiectiv major, să prevină persistenţa refluxului. Această a doua problemă este controversată. Majoritatea gastroenterologilor consideră că dilataţiile intermitente şi tratamentul medical antireflux reprezintă tratamentul de elecţie, raportându-se succese de 46-100% din cazuri. Rapoartele recente constată că în 35-50% din stenozele tratate iniţial cu dilataţii şi tratament medical agresiv nu au mai fost necesare dilataţiile pe o perioadă cuprinsă între 6 luni şi 4 ani, intervenţia chirurgicală fiind rezervată numai adevăratelor stenoze nedilatabile (4,5,6,7,8).

Dilataţiile şi tratamentul medical rămân rezervate stenozelor dilatabile apărute la pacienţii în vârstă sau cu alte tare organice, ce contraindică intervenţia chirurgicală (9,10,11,12,13). Stenozele dilatabile fără dificultate până la 42 Fr în preoperator vor beneficia de o intervenţie standard antireflux (Nissen, Belsey, Hill). Acestea asigură un rezultat excelent în proporţie de 90%, dar la pacienţii cu boală de reflux necomplicată. În condiţiile existenţei unei stricturi, procentul de rezultate bune scade la 70% (9,14,15). Noi am utilizat procedeele standard în două cazuri cu stenoze *uşor* dilatabile şi evoluţie recentă. S-a practicat fundoplicatura Nissen şi s-au obţinut rezultate excelente. Pentru alte 3 stenoze *moderate* apărute după chirurgia gastrică anterioară am utilizat diversiunea duodenală. Diversiunea duodenală totală este considerată ca un procedeu antireflux foarte bun, ce are indicaţie mai ales în refluxul apărut după chirurgia gastrică sau insuficienţa unor procedee antireflux, când joncţiunea esogastrică nu poate fi sau este periculos de abordat (16,17). Poate fi grevată de apariţia de ulcere anastomotice sau tulburări determinate de gastropareză, complicaţii pe care nu le-am întâlnit în cazuistica noastră. Am constatat însă remisiunea imediată şi completă a simptomatologiei de reflux şi dispariţia disfagiei, dilataţiile nemaifiind necesare.

În stenozele strânse, greu dilatabile, Orringer propune operaţia Collis-Nissen sau Collis-Belsey, deoarece evoluţia mai îndelungată se asociază cu scurtarea esofagului (9). Dar şi aceste procedee nu sunt scutite de rezultate nesatisfăcătoare, pacienţii necesitând dilataţii la intervale variabile de timp în postoperator, iar 6-7% din pacienţi vor prezenta în continuare semne de reflux, chiar în condiţiile intervenţiei executate de chirurgii cei mai experimentaţi. În plus, este o chirurgie ce trebuie efectuată extrem de precis, deoarece, orice modificare de tehnică, aparent minoră, poate avea efecte majore în evoluţia statusului funcţional al pacientului. Orringer constată că, după acest procedeu, necesitatea dilataţiilor este în funcţie de gravitatea stenozei, astfel încât, în stenozele moderate, necesitatea dilataţiilor postoperatorii poate fi apreciată până la 70% din cazuri, iar în cele strânse până la 100% din cazuri (18,19). Nu avem experienţă cu acest procedeu.

În stenozele nedilatabile la pacienţii cu intervenţii antireflux în antecedente şi cei ce prezintă concomitent tulburări de motilitate esofagiană sau unde se suspectează o malignitate, se consideră indicată rezecţia esofagului. Intervenţiile ce caută să salveze organul sunt insuficiente, favorizând persistenţa şi recidiva stenozei. Astfel, rezecţia stenozei şi esogastroanastomoza sunt urmate de rezultate nesatisfăcătoare, datorită persistenţei refluxului. Este cazul şi celor doi pacienţi operaţi la începutul anilor '80, când, în stenoze, opţiunea terapeutică era rezecţia acesteia. Actualmente, Ellis şi Gibbs, pentru a reduce riscul rezecţiei şi reconstrucţiei esofagiene, adaugă rezecţiei stenozei şi esogastroanastomozei reducerea acidităţii gastrice şi diversiunea biliară, practicând vagotomie tronculară cu antrectomie si gastroenteroanastomoză pe ansă exclusă (9,19). Rezultatele obţinute sunt excelente în 86% din cazuri, similare cu cele după esofagectomie şi reconstrucţie cu stomacul. Alte intervenţii ca stricturoplastia tip Tahl cu patch şi manşonare cu fundusul gastric sunt urmate de o rată extrem de variabilă de succese. Esogastroplastia tip Grundall am utilizat-o doar ca timp preliminar, completând-o apoi cu un procedeu antireflux, iar esogastroanastomoza intratoracică într-un caz, în condiţiile unui dubiu de diagnostic. Recidiva refluxului a fost regulă.

Rezecţia subtotală a esofagului şi reconstrucţia cu colon, jejun sau stomac este o intervenţie de amploare, ce sacrifică organul, dar care se soldează cu rezultate bune, reuşind să realizeze cele două deziderate ale tratamentului acestei complicaţii a bolii de reflux gastro-esofagian. Am practicat rezecţia transtoracică în două cazuri: în primul caz - suspiciunea de perforaţie în cursul dilataţiilor, iar în cel de-al doilea - incertitudinea naturii stenozei ne-au determinat la alegerea acestui procedeu. Reconstrucţia am efectuat-o cu colonul, deoarece primul pacient avea o rezecţie gastrică pentru ulcer, iar la cel de-al doilea pacient exista şi un ulcer stenozant care a necesitat asocierea antrectomiei cu vagotomie. În ciuda magnitudinii intervenţiilor, evoluţia postoperatorie imediată a fost simplă; complicaţia apărută - hemoragie digestivă cataclismică, apărută în a 26-a zi postoperator la pacienta care avea rezecţia gastrică anterioară s-a datorat, probabil, evoluţiei nefaste a unui sindrom Zollinger - Ellison.

Rezecţia subtotală transhiatală şi reconstrucţia cu stomacul este procedeul preferat de mulţi autori (Pearson, Orringer, Skinner) şi aduce de cele mai multe ori rezultate excelente. Orringer susţine că stomacul este cel mai bun material de reconstrucţie esofagiană. Se menţionează, totuşi, apariţia disfagiei postoperatorii sau chiar recurenţa refluxului (9,18,19). Am utilizat procedeul în 2 cazuri şi rezultatele la distanţă au fost foarte bune, fără a se înregistra complicaţii.

CONCLUZII

Nu există un tratament standard al stenozelor esofagiene determinate de boala refluxului gastro-esofagian. Tratamentul trebuie adaptat fiecărui caz în parte, depinzând şi de opţiunea pacientului, care va fi informat că rezultatele obţinute în asemenea cazuri pot să nu fie perfecte. Intervenţia chirurgicală trebuie să rezolve nu numai complicaţia bolii, ci să asigure şi stoparea refluxului. Tratamentul dilatator şi medicaţia antireflux pot să aducă rezultate bune, dar opţiunea chirurgicală este pentru un tratament chirurgical asociat, deoarece apariţia acestei complicaţii severe demonstrează insuficienţa tratamentului medical. În stenozele uşoare sau medii procedeele standard antireflux pot să aducă rezultate scontate. În stenozele strânse, dar care se pot dilata până la 56-60 Fr intraoperator, procedeele Collis-Nissen sau Collis-Belsey pot fi recomandate, dar proporţia de rezultate nefavorabile este importantă, mai ales dacă procedeul este utilizat după intervenţii anterioare antireflux sau există tulburări importante de motilitate esofagiană. În stenozele peptice apărute după chirurgia gastrică sau în insuficienţa unor procedee antireflux anterioare, când joncţiunea esogastrică nu poate fi sau este periculos de abordat, diversiunea duodenală totală este considerată procedeul de elecţie.

În stenozele nedilatabile, acolo unde există suspiciunea de malignitate, după intervenţii antireflux ineficiente, precum şi în condiţiile unor tulburări grave de motilitate esofagiană se recomandă rezecţia esofagului şi reconstrucţia cu ileon, colon sau stomac. Deşi sunt intervenţii de mare amploare, ce implică sacrificiul organului, sunt urmate de rezultate bune, eliminând complicaţia şi suprimând posibilitatea recurenţei refluxului.

BIBLIOGRAFIE

1. Said M, Mekki M, Golli M et al. Balloon dilatation of anastomotic strictures secondary to surgical repair of oesophageal atresia. *Br J Radiol* 2003; 76 (901): 26-31.

2. Spechler SJ. Esophageal complications of gastroesophageal reflux disease: presentation, diagnosis, management, and outcomes. *Clin Cornerstone* 2003; 5 (4): 41-48.
3. Oelschlager BK, Eubanks TR, Oleynikov D, Pope C, Pellegrini CA. Symptomatic and physiologic outcomes after operative treatment for extraesophageal reflux. *Surg Endosc* 2002; 16 (7): 1032-1036.
4. Csendes A, Braghetto I. Surgical management of oesophageal strictures. *Hepatogastroenterol* 1992; 39 (6): 502-510.
5. Arts J, Lerut T, Rutgeerts P, Sifrim D, Janssens J, Tack J. A one-year follow-up study of endoluminal gastroplication (Endocinch) in GERD patients refractory to proton pump inhibitor therapy. *Dig Dis Sci* 2005; 50 (2): 351-356.
6. Richter JE. Extraesophageal presentations of gastroesophageal reflux disease. *Semin Gastrointest Dis* 1997; 8: 75-89.
7. Erenoglu C, Miller A, Schirmer B et al. Nissen vs Toupet laparoscopic fundoplication. *Surg Endosc* 2002; 16 (5): 758-766.
8. Hogan WJ, Shaker R. Supraoesophageal complications of gastroesophageal reflux. *Dis Mon* 2000; 46: 195-232.
9. Al-Sabbagh G, Wo JM. Supraoesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Semin Gastrointest Dis* 1999; 10: 113-119.
10. Locke GR III, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ III. Prevalence and clinical spectrum of gastro-esophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterol* 1997; 112: 1448-1456.
11. Perrin-Fayolle M, Gormond F, Braillon G et al. Long-term results of surgical treatment for gastroesophageal reflux in asthmatic patients. *Chest* 1989; 96: 40-45.
12. DeMeester TR, Bonavina K, Iascone C et al. Chronic respiratory symptoms and occult gastroesophageal reflux: a prospective clinical study and results of surgical therapy. *Ann Surg* 1990; 211: 337-345.
13. Champion GL, Richter JE. Atypical presentations of gastroesophageal reflux disease: chest pain, pulmonary, and ear, nose, throat manifestations. *Gastroenterologist* 1993; 1: 18-33.
14. Streets CG, DeMeester SR, DeMeester TR et al. Excellent quality of life after Nissen fundoplication depends on successful elimination of reflux symptoms and not the invasiveness of the surgical approach. *Ann Thorac Surg* 2002; 74 (4): 1019-1024.
15. Ohman L, Olofsson J, Tibbling L et al. Esophageal dysfunction in patients with contact ulcer of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1983; 92: 228-230.
16. Ossakow SJ, Etta G, Cotturi T et al. Esophageal reflux and dysmotility as the basis of persistent cervical symptoms. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987; 96: 387-392.
17. Wong RKH, Hanson DG, Waring PJ, Shaw G. ENT manifestations of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: S15-S22.
18. Richter JE. Gastroesophageal reflux disease in the older patient: presentation, treatment, and complications. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 368-373.
19. Fennerty MB. Extraesophageal gastroesophageal reflux disease: presentations and approach to treatment. *Gastroenterol Clin* 1999; 28: 861-873.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 3

CHIRURGIE ARTICOLE ORIGINALE

ULCERUL GASTRO-DUODENAL DE STRES PERFORAT
CONSIDERAŢII ASUPRA PATRU CAZURI

C. Melinte[1], Cr. Dragomir[2]
1 Spitalul Căi Ferate Paşcani
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2 Clinica a III-a Chirurgie

PERFORATED GASTRODUODENAL STRESS ULCER (Abstract) : Experimental and clinical data support the role of oxidative stress in the development of gastro-duodenal inflammatory lesions and peptic ulcer. Although quite common, stress ulcer remains a minor concern in the general approach of surgical ulcer. The authors review the literature data and perform a retrospective study on 205 personal cases of gastroduodenal ulcers, diagnosed and operated in the period 1986-2005. Of these, 58 (28.29 %) were perforated ulcers, including 4 cases (6.8%) caused by various psychic traumas. All the patients presented symptoms and signs characteristic for perforated ulcer and were undoubtedly of psychogenic cause. The surgical treatment consisted in the closure of the perforation and peritoneal drainage. Besides medical treatment of peptic ulcer disease consisting of antisecretory drugs, antioxidants and sedatives were used. Postoperative follow-up showed a rapid and uneventful recovery in all cases. In conclusion, surgery is the mainstay of treatment in perforated ulcer, but additional stress therapy promotes healing and may reduce postoperative morbidity in cases with certain involvement of psychic trauma. **Key words**: GASTRODUODENAL ULCER, STRESS, PERFORATION, SURGERY, ANTIOXIDANTS

Din 1983 s-au acumulat numeroase date experimentale asupra implicării stressului oxidativ în afecţiunile digestive, iar după 1990 literatura s-a îmbogăţit cu studii privind stressul oxidativ în bolile digestive la om (1). Astfel, s-au confirmat în bună parte constatările făcute la animalele de experienţă şi au fost aduse argumente în plus în ceea ce priveşte implicarea radicalilor liberi de oxigen (RLO) în patogeneza bolii ulceroase (2). Un argument indirect pentru această teorie este furnizat de rezultatele favorabile obţinute prin administrarea antioxidanţilor (3,4). Ulcerul de stress a fost descris de Cochrane în 1983, iar Suematsu în 1988, demonstrează că radicalii liberi ai oxigenului eliberaţi de către neutrofile în microcirculaţia mucoasei gastro-duodenale, reprezintă un factor important în ulcerogeneza consecutivă stressului. Se produce o modificare a fluxului sanguin de la nivelul mucoasei gastro-duodenale, apoi staza, microtromboza sau extravazarea eritrocitelor (5,6).

Numeroase dovezi, în mare parte indirecte, sugerează participarea radicalilor liberi de oxigen în patologia bolilor gastro-intestinale, prin două mecanisme : ischemie - reperfuzie şi inflamaţie. În timp ce aceste două mecanisme ale formării anionului superoxid sunt distincte biochimic, s-a demonstrat că există o legătură logică interdependentă între ele : leziunile prin ischemie - reperfuzie duc la inflamaţie şi invers, ţesutul inflamat devine vulnerabil la leziunile ischemice. Cel puţin doi mediatori pot fi răspunzători de legătura dintre ischemie - reperfuzie şi inflamaţie : derivaţii oxidaţi, produşi de celulele endoteliale, induc formarea agenţilor proinflamatori, ca PAF şi LTB4, care promovează aderarea şi activarea leucocitelor PMN în venele postcapilare. Vice versa, activarea neutrofileleor rezidente din lamina propria produce leziuni ale microvascularizaţiei, eliberând aceeaşi mediatori (7).

Ischemia - reperfuzia generează două procese la nivelul celulelor endoteliului şi epiteliului mucoasei digestive :

1) conversia xantin - dehidrogenazei (XDH) în xantin oxidază (XO), care utilizează oxigenul molecular ca acceptor de electroni ;

2) ATP intracelular suferă o scindare accelerată spre hipoxantină. Astfel, XO şi substratul său hipoxantină/ xantină se acumulează în celulele hipoxice ale epiteliului mucoasei. Substratul al doilea este furnizat după reperfuzie/reoxigenare, astfel că, sub acţiunea XO se reduce oxigenul molecular în anionul superoxid. Acesta poate induce direct revărsarea proteinelor plasmatice, ca şi activarea şi aderarea leucocitelor la venulele postcapilare, prin inactivarea monoxidului de azot (NO), radical liber produs în special de celulele endoteliale şi fagocitare (8,9).

Procesele inflamatorii ale mucoasei tubului digestiv sunt o sursă importantă de radicali liberi de oxigen. Nu trebuie ignorată apariţia acidului hipocloros, care reacţionează cu amine primare, rezultând derivaţi clor-azotaţi, a căror toxicitate este foarte mare.

Citotoxicitatea RLO asupra mucoasei digestive este dependentă, în primul rând, de producerea excesivă a acestora, îndeosebi anionul hidroxil, care realizează leziuni tisulare.

O altă sursă importantă de radicali liberi este dată de cascada acidului arahidonic, prin descompunerea peroxizilor şi hidroxiperoxizilor. Cercul vicios este astfel constituit şi reprezintă unul din mecanismele de autoperpetuare a leziunilor tisulare de la nivelul mucoasei digestive (3,10,11,12).

MATERIAL ŞI METODĂ

Consideraţiile noastre au la origine un studiu retrospectiv a 205 cazuri de ulcer gastro-duodenal complicat, diagnosticate şi operate de către unul dintre autori în perioada 1986-2005.

Perforaţia a fost înregistrată în 58 de cazuri - 28,29%, iar la 4 bolnavi (6,8%) stresul psihic şi/sau fizic a fost considerat factorul determinant major. Din foile de observaţie şi protocoalele operatorii, au fost analizaţi următorii parametri : vârstă, sex, mediu socio-economic de provenienţă, nivel intelectual, diagnosticul clinic şi paraclinic, caractere morfologice ale leziunilor ulceroase, tehnica chirurgicală adoptată, evoluţie, complicaţii.

REZULTATE

Toţi cei 4 bolnavi au fost de sex masculin. Vârsta medie a fost de 37,2 ani cu extreme între 19-72 ani.

Evenimentul declanşator al afecţiunii a fost de intensitate mare, într-un timp scurt la 2 bolnavi (la o zi de la decesul a 2 copii, respectiv 72 de ore de la amputaţia membrului inferior) şi de o intensitate mai moderată dar care a acţionat un timp mai îndelungat - 2 bolnavi în perioada de pregătire pentru un examen. Localizarea leziunii a fost la nivelul stomacului, pe mica curbură în 2 cazuri, iar în celelalte 2 cazuri, la nivelul pilorului.

Trei bolnavi provin din mediul urban şi unul din mediul rural, toţi având o pregătire intelectuală medie - superioară. De menţionat că nici unul din cei patru bolnavi nu au prezentat antecedente personale şi nici heredocolaterale de boală ulceroasă.

Simptomatologia clinică a constat în durere vie epigastrică, instalată brusc, febră, acompaniate de o senzaţie de angoasă extremă şi tendinţă la lipotimie; doi dintre pacienţi au prezentant greţuri şi vărsături alimentare reduse cantitativ. Examenul obiectiv local a relevat în toate cazurile prezenţa semnelor clasice de iritaţie peritoneală - contractură abdominală. Pacienţii cu ulcer gastric perforat au prezentat şi importante modificări respiratorii: polipnee cu inspir superficial, produse de iritaţia bruscă a peritoneului prin conţinut gastric acid, aşa numita arsură chimică.

Diagnosticul pozitiv s-a bazat pe examenul clinic şi radiografia abdominală pe gol, care a constatat pneumoperitoneul.

Examenul de laborator a evidenţiat în 3 cazuri leucocitoză (leucocite 12000 /mm^3 - 15000 /mm^3) cu devierea la stânga a formulei leucocitare, iar într-un caz (pacient de 72 de ani) numărul leucocitelor a fost normal (8000 /mm^3). Hemoglobina şi hematocritul au fost normale. Amilazemia a înregistrat valori uşor crescute, iar probele renale au indicat insuficienţă renală moderată. Hipoproteinemia, cu valori între 6,04 - 5,60 g/L, a fost interpretată în contextul unei alimentaţii deficitare cronice.

Tratamentul chirurgical, aplicat în toate cele 4 cazuri, a vizat următoarele obiective: rezolvarea perforaţiei şi tratamentul peritonitei, pe fondul medicaţiei antiulceroase administrate intravenos. Într-unul din cazuri s-a tentat rezolvarea perforaţiei prin tratament conservator nonoperator - metoda Taylor, practicându-se aspiraţia gastroduodenală continuă, tratament antibacterian, antisecretor, antispastic şi sedativ, sub supraveghere clinică şi biologică. Persistenţa durerii, contracturii şi a hipertermiei au stabilit în cele din urmă indicaţia chirurgicală.

Intraoperator s-a confirmat diagnosticul şi s-a analizat aspectul morfologic al leziunii ulceroase, constatându-se o lipsă de substanţă cu diametrul cuprins între 2-3 cm, cu axul lung paralel pe mica curbură (în localizările gastrice), cu marginile drepte şi baza curată. Perforaţia a fost limitată de ţesuturi suple şi neinfiltrate conjunctiv.

În toate cele 4 cazuri perforaţia a fost însoţită de reacţie peritoneală, generate de peritonita chimică (bolnavii fiind internaţi în maxim 5-6 ore de la debut).

Tehnica utilizată a constat în sutura ulcerului perforat şi omento-plastie. Sutura marginilor perforaţiei s-a realizat prin fire transfixiante în X, neresorbabile. Etanşeitatea suturii s-a verificat prin injectarea a 300 ml de albastru de metil pe sonda gastroduodenală. În apropierea suturii s-a aplicat un drenaj.

Deşi surprinse precoce, în faza de peritonită chimică, examenul bacteriologic efectuat din lichidul peritoneal a evidenţiat bacili gram negativi, colibacili şi coci de provenienţă digestivă enterococi şi streptococi.

Postoperator, toţi bolnavii au beneficiat de tratament intensiv cu antialgice, antibiotice, antisecretorii şi reechilibrare hidroelectrolitică şi acidobazică. Evoluţia postoperatorie a fost simplă în toate cazurile. Sonda de aspiraţie gastro-duodenală a fost suprimată după 3-4 zile, după ce tranzitul intestinal a fost reluat şi semnele peritoneale au dispărut. Înainte de reluarea alimentaţiei s-a repetat testul cu albastru de metilen.

Datorită existenţei factorilor de gravitate (stresul în toate cazurile şi vârsta întrunul din cazuri) care influenţează evoluţia unui pacient cu perforaţie, după tratamentul chirurgical o atenţie deosebită s-a acordat stării psihice a pacienţilor, care au asistat la evenimente traumatice severe. Astfel, în toate aceste cazuri s-a apelat la medicaţie sedativă asociată: alprazolam (0,25 mg dimineaţa şi la prânz) şi diazepam (10 mg seara). Pentru diminuarea efectului radicalilor liberi de oxigen s-au administrat antioxidanţi: epurox (1ml/3ori), iar ca tratament antisecretor antagonişti de receptor H_2: famotidina (20 mg i.v), sau blocanţi ai pompei de protoni: omeprazol (40 mg/zi).

DISCUŢII

Importanţa radicalilor liberi ai oxigenului în ulcerogeneză a fost sugerată de observaţiile indirecte, care au semnalat efecte citoprotectoare ale unor epuratori ai RLO în leziunile mucoasei gastrice produse de agenţi fizici, chimici, stres, ischemie etc. În ultimii 15 ani s-au acumulat numeroase dovezi experimentale şi clinice cu privire la intervenţia stresului oxidativ în apariţia leziunilor inflamatorii şi ulceroase ale stomacului şi duodenului.

Provocarea ulceraţiilor gastrice prin stresul experimental a constituit una din primele contribuţii ale lui Selye. Aceste observaţii au fost ulterior mult extinse, iar provocarea ulcerului peptic a devenit un model clasic al stresului (1,6)

Spre deosebire de experiment, în care se produc relativ rapid ulceraţiile gastrice, ce nu pot fi desigur, identificate ca boală ulceroasă umană, relaţia dintre boala ulceroasă şi stresul psihic presupune identificarea unor factori stresanţi cronici.

Iniţial s-a sugerat existenţa unui profil distinct al personalităţii bolnavului cu ulcer, dar aceste concluzii nu au fost susţinute, de aceea cercetările s-au îndreptat spre rolul evenimentelor critice stresante din viaţă şi a emoţiilor.

În seria prezentată, ulcerul gastro-duodenal perforat de stres a reprezentat 6,89% - 4 bolnavi din cei 58 diagnosticaţi cu ulcer gastro-duodenal perforat. Doi dintre pacienţi au fost martori la evenimente traumatice majore, alţii doi fiind supuşi unor factori stresanţi cronici.

Toate cazurile au fost tratate chirurgical prin sutura ulcerului şi omentoplastie, cu evoluţie postoperatorie favorabilă, în opinia autorilor şi datorită atenţiei acordate factorilor de gravitate - stresul, care ar fi putut înrăutăţi prognosticul. Astfel, pacienţii au beneficiat de medicaţie sedativă asociată, pe toată durata internării, la externare fiind recomandată psihoterapia.

În scopul diminuării acţiunii radicalilor de oxigen s-au administrat antioxidanţi epuratori, aceştia având efect evident şi asupra durerii, grăbind şi cicatrizarea.

Antagoniştii receptorilor H_2 ar putea fi consideraţi antioxidanţi, atâta timp cât ei s-au dovedit, în nenumărate studii experimentale şi la om, veritabili epuratori ai radicalilor de oxigen. Ţinta lor este anionul hidroxil şi hipocloros, asupra anionului superoxid şi peroxidului de hidrogen fiind ineficienţi. Cimetidina şi famotidina, spre deosebire de ceilalţi inhibitori ai receptorilor H_2, au şi capacitatea de a lega şi inactiva fierul, consecinţa fiind reducerea capacităţii de anion hidroxil. Constatarea că omeprazolul inhibă chemostatismul şi activarea neutrofilelor, poate fi relevantă pentru mecanismul său de acţiune, adăugat celui de blocant al pompei protonice (8,12).

CONCLUZII

Există dovezi experimentale şi clinice cu privire la intervenţia stresului oxidativ în apariţia leziunilor inflamatorii şi ulceroase ale stomacului şi duodenului. Radicalii liberi de oxigen, consecinta stresului, sunt implicaţi în apariţia leziunilor gastroduodenale prin două mecanisme ischemie - reperfuzie şi inflamaţie.

Stresul fizic şi/sau psihic reprezintă un factor de gravitate major, iar asocierea medicaţiei sedative şi antioxidante la tratamentul chirurgical al complicaţiei şi medical de fond al bolii ulceroase, grăbeşte vindecarea.

BIBLIOGRAFIE

1. Dejica D. Stresul oxidativ în bolile digestive. In: *Ulcerul gastric şi duodenal*. Timişoara: Ed. Helicon, 1993, 209-211.
2. Par A. Free radical mechanism in gastrointestinal and liver deseases. *Exp Clin Gastroenterol* 1992; 4: 162-173.
3. Davies GR, Simmonds NJ, Stevens TR et. al. Mucosal reactiv oxygen metabolite production in duodenal ulcer desease. *Gut* 1992; 33: 1467-1472.
4. Friedman LS, Peterson WL. Peptic ulcer and related disorders. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacheret KJ et al editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. McGraw Hill, 1998, 1596-1616.
5. Phull PS, Green CJ et al. A radical view of stomach: the role of oxigen-derived free radicals and antioxidants in gastroduodenal disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 679-683.
6. Yuan Y, Padol IT, Hunt RH. Peptic ulcer disease today. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3 (2): 80-89.
7. Zhang QB, Dawodu JB et al. Association of mucosal levels of interleukin 8 and reactive oxigen radicals in patients infected with Helicobacter pylori. *Clin Sci* 1997; 92: 69-73.
8. Dumitraşcu D, Pascu O. *Efectele oxidului nitric asupra aparatului digestiv*. Cluj: Ed. Medicală, 1994, 112-117.
9. Camilleri M, Talley NJ. Pathophysiology as a basis for understanding symptom complexes and therapeutic targets. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16 (2): 135-142.
10. Grigorescu M, Pascu O. *Tratat de gastroenterologie clinică*. Bucureşti: Ed. Medicală, 1996, 432-479.
11. Konturek SK. Role of nitric oxide in the digestive sistem. *Digestion* 1995; 56: 1-13.
12. Lamarque D. Role du monoxyde d azote dans le maintien de l integrite muqueuse et dans la pathologie inflammatoire gastro-intestinale. *Hepato-Gastro* 1999; 6: 49-58.

NOUTĂŢI

DETECŢIA FALS-POZITIVĂ A ERITROPOETINEI RECOMBINANTE UMANE (ERU) ÎN TIMPUL EFORTULUI MAXIMAL LA UN ATLET DE PERFORMANŢĂ

Eritropoetina este folosită în mod fraudulos, sub forma sa recombinantă umană (ERU) pentru a ameliora performanţele sportive. Ea poate fi detectată în urină printr-un test considerat de experţi fiabil în proporţie de 99,9%, test ce combină tehnici de imunoelectroforeză isoelectrică şi de imunoblotting, astfel încât se poate diferenţia ERU endogenă de cea exogenă. În practica sportivă, Agenţia Mondială de Luptă contra Dopajului cere ca astfel de teste să fie interpretate de două echipe diferite, înainte de a se afirma pozitivitatea lor. O echipă de cercetători belgieni, de la universităţile din Gand şi Leuven, analizând repetitiv urinile prelevate de la un atlet după efort maximal, au surprins prezenţa unui pic semnificativ de ERU, în absenţa oricărui aport exogen. Autorii explică acest rezultat fals-pozitiv prin aceea că anticorpii utilizaţi pentru detecţia ERU nu sunt monospecifici şi pot fi pozitivaţi atunci când albumina este în cantitate mare în urină. Mai multe scrisori către editor apărute în numărul următor (din septembrie) al revistei subliniază că există rezultate fals-pozitive pentru foarte multe teste biologice, ceeace nu-i împiedică pe specialişti şi experţi să le considere fiabile. O soluţie în cazul de faţă ar putea fi utilizarea unor markeri indirecţi, cum ar fi dozarea receptorului solubil la transferină, a cărui concentraţie este normală atunci când organismul produce mai multă albumină, dar nu şi în prezenţa ERU (Beullens M et al. False-positive detection of recombinant human erythropoietin in urine following strenous physical exercice. *Blood* 2006; 107: 4711-4713).

Al.D. Ciochină

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 3

TUMORILE BENIGNE ALE AMPULEI LUI VATER - REZECŢIE LOCALĂ SAU RADICALĂ?

C. Bulat, L. Bîşca, M. Stoian
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a III-a Chirurgicală
Centrul de Cercetare în Chirurgia Oncologică

TUMORS OF THE AMPULLA OF VATER - LOCAL OR RADICAL RESECTION? (Abstract): Duodenal ampula is a complex anatomical and histological site and a tumor may arise from one of three types of epithelium: duodenal mucosa, pancreatic duct and distal common bile duct. Neoplasia from each of these locations may exhibit different growth models and though it is difficult to establish their origin before operation, surgical treatment for all resectable tumors is essentially alike. The outcome of these tumors is vitally influenced by the type of epithelium from which they derive. Benign adenomas appear to be a frequent precursor of carcinoma of the ampulla of Vater, therefore, a local resection can lead to an under treated early cancer which would have benefited from a radical excision, with a much better long term result. We consider acceptable to perform an ampulectomy whenever is possible to safely state the benignity of the tumor or when a major procedure is hazarduous. **Key words**: AMPULLA OF VATER, BENIGN ADENOMAS, LOCAL RESECTION, RADICAL RESECTION

Descrisă de Abraham Vater în 1720, papila duodenală este o structură anatomo - histologică complexă aflată la zona de confluenţă a trei tipuri de epitelii - duodenal, biliar şi pancreatic - fiecare dintre acestea poate reprezenta originea tumorilor benigne sau maligne, cunoscute ca ampuloame (1). Tumorile ce apar din aceste tipuri de epitelii pot prezenta diferite modalităţi de evoluţie şi, deşi preoperator este uneori dificil de apreciat originea acestora (2), tratamentul este în mare parte acelaşi, dar prognosticul este influenţat radical de benignitatea sau malignitatea tumorii, iar în cazul tumorilor maligne, de tipul epiteliului de origine (supravieţuire la 5 ani de 6,4% pentru cancerul de canal pancreatic, 37,5% pentru adenocarcinomul ampulei, 36% pentru cel al căii biliare principale).

MATERIAL ŞI METODĂ

Au fost analizate toate cazurile de tumori ale ampulei lui Vater tratate în serviciul nostru în perioada 1984 - 2005. Au fost astfel identificate un număr de 40 de cazuri de tumori ampulare, 38 de tumori fiind maligne (adenocarcinoame), iar două tumori fiind benigne (adenoame viloase). Repartiţia pe sexe a fost de 21 femei şi 19 bărbaţi, cu vârste între 35 şi 78 ani. S-au urmărit: rata rezecabilităţii şi tipurile de intervenţii efectuate şi rezultatele obţinute după rezecţia locală a tumorilor ampulare.

REZULTATE

Pentru cele două adenoame s-a practicat ampulectomie, iar pentru cele 38 de tumori maligne ampulare s-au practicat 28 de duodenopancreatectomii cefalice (19 Whipple clasic şi 9 cu prezervare de pilor), o ampulectomie şi 9 operaţii de by-pass.

Cele 3 cazuri de ampulectomie practicate (unul pentru carcinom şi două pentru adenoame viloase) au avut o evoluţie chirurgicală simplă, pacienţii fiind externaţi între a VIII-a şi a IX-a zi postoperator.

În cazul unui bărbat de 68 de ani la care anatomia patologică a arătat carcinom, recidiva locală a fost evidenţiată la reevaluarea efectuată la 3 luni postoperator, o derivaţie coledoco-duodenală impunându-se după alte 4 luni, evoluţia fiind spre exitus la 13 luni de la momentul primei intervenţii.

Din cele două cazuri de ampulectomie pentru polip vilos, primul este al unei femei de 50 ani, cu trei intervenţii în antecedente pentru litiază biliară şi complicaţii ale acesteia, la care endoscopia efectuată pentru evaluarea unui puseu de angiocolită evidenţiază un polip vilos ampular, biopsia endoscopică confirmând un polip vilos cu zone de displazie severă. Intraoperator se constată o formaţiune de 4/3 cm, situată ampular şi prelungită inferior pe mucoasa duodenală, fără zone de induraţie sau ulceraţie. S-a practicat ampulectomie, examenul anatomopatologic la parafină confirmând diagnosticul de polip vilos cu zone de displazie severă. Evoluţia imediată şi la distanţă a fost favorabilă, la 10 ani postoperator examinarea endoscopică evidenţiind un mic polip vilos al mucoasei duodenului II care a fost rezecat endoscopic, benignitatea fiind confirmată de examenul anatomopatologic.

Celalalt caz este al unui bărbat de 35 de ani investigat pentru fenomene subocluzive înalte şi colestază pasageră la care endoscopia a evidenţiat polip vilos ampular gigant, biopsia endoscopică confirmând un polip vilos fără zone de displazie. Intraoperator s-a constatat o formaţiune de 8/6 cm, cu un pedicul limitat strict la nivelul ampulei, ţesuturile tumorale şi cele de vecinătate fiind suple, canalele biliar şi pancreatic nefiind afectate. S-a practicat ampulectomie, examenul anatomopatologic stabilind diagnosticul de polip vilos cu zone de displazie uşoară. Evoluţia imediată şi la 2 ani a fost favorabilă, fără semne de recidivă (fig. 1).

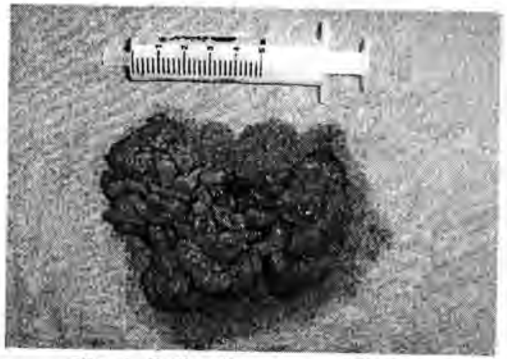


Fig. 1. Polip vilos al ampulei Vater

DISCUŢII

4% din tumorile ampulare sunt benigne fiind epiteliale (papiloame, adenoame, tumori viloase), conjunctive sau disgenezii (pancreas ectopic, chişti duodenali), restul de 96% fiind tumori maligne: carcinoame diferenţiate (viloase, papilare, liberkuniene, brunneriene, coloide), carcinoame nediferenţiate, carcinoame metaplazice (epidermoide, adenocantoame), între acestea 1% fiind reprezentate de carcinoide şi tumori langerhansiene (3).

Tumorile ampulare benigne de origine epitelială au potenţialul de a degenera malign, filiaţia adenom - carcinom fiind susţinută de prezenţa ambelor tipuri histologice pe aceeaşi piesă de rezecţie cu o frecvenţă care variază între 14 şi 60% (2,3,4). Endoscopia este metoda cea mai sensibilă şi specifică de diagnostic a acestor tumori, permiţând şi biopsia.

În contrast cu tumorile maligne ale pancreasului cefalic, ampuloamele sunt caracterizate printr-o rată a rezecabilităţii impresionantă mergând până la 88% după Hayes şi fiind de 73% în cazuistica clinicii (3).

Dacă pentru tumorile maligne duodenopancreatectomia cefalică este intervenţia de elecţie, pentru tumorile benigne, ampulectomia transduodenală (efectuată pentru prima dată de Halsted în 1898) este o intervenţie acceptată. Totuşi, în literatură se citează efectuarea de ampulectomii pentru tumori benigne cât şi pentru tumorile maligne în stadiu incipient, cu viză curativă (5,6,7), această atitudine având adepţi probabil şi datorită faptului că mortalitatea şi morbiditatea sunt reduse în cazul ampulectomiei, comparativ cu duodenopancreatectomia cefalică.

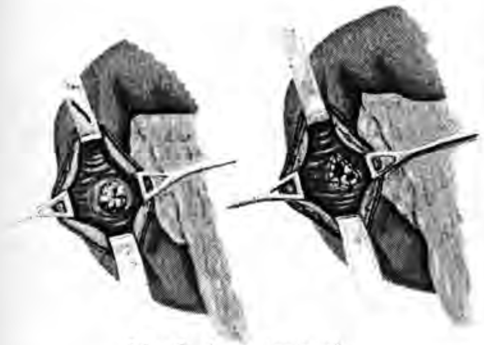


Fig. 2. Ampulectomia

Deşi intervenţiile de ampulectomie efectuate în clinică au avut o evoluţie postoperatorie simplă, considerăm ampulectomia efectuată pentru tumorile maligne vateriene o intervenţie care sfidează principiile chirurgiei oncologice (fig. 2).

Ampula lui Vater, fiind accesibilă examinării endoscopice şi prelevării de biopsii, ar permite teoretic afirmarea unui diagnostic de benignitate, însă în condiţiile filiaţiei demonstrate de adenom-carcinom, deci prezenţei ambelor tipuri histologice la nivelul formaţiunii tumorale şi a frecvenţei foarte mici a tumorilor benigne la nivelul ampulei (3-4%), biopsiile "negative" nu pot exclude transformarea malignă a unei tumori epiteliale, ele putând fi recoltate din zone nespecifice ale tumorii. Chiar şi examenul anatomopatologic extemporaneu al eventualei piese de ampulectomie nu are o sensibilitate şi specificitate absolută în condiţiile date. În contextul în care mortalitatea duodenopancreatectomiei cefalice a coborât până la cifre de sub 5%, considerăm că efectuarea unei ampulectomii chiar şi pentru tumorile considerate benigne nu este întotdeauna oportună pentru că, dacă după examenul anatomopatologic la parafină se constată malignitatea tumorii, sunt excluşi de la intervenţia cu viză curativă - duodenopancreatectomie cefalică - tocmai acei pacienţi cu tumori incipiente care ar fi beneficiarii maximi ai unei duodenopancreatectomii. Considerăm acceptabilă efectuarea unei ampulectomii în două situaţii: când benignitatea poate fi afirmată cu certitudine sau pentru pacienţii la care starea biologică ar face hazardată o duodenopancreatectomie.

CONCLUZII

Benignitatea unei tumori ampulare poate fi sugerată de:

- Evoluţia de lungă durată a simptomatologiei;
- Sindromul icteric este puţin important şi are caracter oscilant;
- Dezvoltarea tumorii se face predominant în lumenul duodenului;
- De obicei sunt tumori mari, suple;
- Biopsia arată caracterul benign;
- Extirparea transduodenală a ampulei, cu margini de mucoasă duodenală, arată lipsa invaziei (interesării) canalelor biliar şi pancreatic.

Totuşi, chiar în condiţiile în care examenul histopatologic al piesei de rezecţie arată focare de carcinom, se poate recurge la completarea exciziei cu duodenopancreatectomie. Faptul că se reintervine după ampulectomie, nu ar trebui, cel puţin teoretic, să interfere cu rezultatele la distanţă, atâta timp cât această operaţie conservatoare a fost efectuată precis din punct de vedere tehnic (6,7,8).

Considerăm prin analiza cazurilor noastre că polipii viloşi ai ampulei au originea în mucoasa duodenală ce acoperă ampula.

BIBLIOGRAFIE

1. Dawson JP, Connolly MM. Influence of site of origin and mucin production on survival in ampullary carcinoma. *Ann Surg* 1989 ; 210 : 173-179.
2. Yamaguchi K, Enjoji M. Adenoma of the ampula of Vater, putative precancerous lesion. *Gut* 1991 ; 32 : 1558-1561.
3. Hayes DH, Bolton JS, Willis GW, Bowen JC. Carcinoma of the ampula of Vater. *Ann Surg* 1987 ; 206 : 572-577.
4. Shirai Y, Tsukada K, Ohtani T et al. Carcinoma of the ampula of Vater : Histopathologic analisys of tumour spread in Whipple pacreatoduodenectomy specimens. *World J Surg* 1995 ; 19 : 102-106.
5. Tarazi RY, Hermann RE, Vogt DP et al. Results of surgical treatement of periampullary tumors ; A thirty five year experience. *Surg* 1986 ; 100 : 716-723.
6. Fraguela Mariña JA. Transduodenal ampullectomy in the treatment of villous adenomas and adenocarcinomas of the Vater's ampulla. *Rev Esp Enferm Dig* 2004 ; 96 : 829-834.
7. Hoyuela C, Cugat E, Veloso E, Marco C. Treatment options for villous adenoma of the ampulla of Vater. *HPB Surg* 2000 ; 11 :325-330.
8. Treitschke F, Beger HG, Local resection of benign periampullary tumors. *Ann Oncl* 1999 ; 10 (Suppl. 4) : 212-214.

NOUTĂŢI

SINDROMUL METABOLIC ŞI RISCUL PE TERMEN LUNG PENTRU DECES LA PACIENŢII CU AFECŢIUNI CORONARIENE

Sindromul metabolic conferă un risc crecut de evenimente cardiovasculare majore indivizilor lipsiţi iniţial de afecţiuni coronariene. În prezent aproximativ 25% din populaţia Statelor Unite suferă de sindrom metabolic. Autorii s-au gândit să evalueze impactul sindromului metabolic şi componentelor sale asupra rezultatelor pe termen lung la pacientii cu afectiuni coronariene. Registrul CASS reprezintă o bază de date de 24958 pacienţi cu afecţiuni coronariene suspecte sau dovedite care au fost supuşi cateterismului cardiac între 1974 şi 1979. Durata medie de urmărire a fost de 12,6 ± 5,1 ani. Sindromul metabolic a fost definit utilizând definiţiile modificate ale NCEP şi ale Organizaţiei mondiale a sănătăţii (WHO), deoarece determinarea HDL colesterolului nu a fost disponibilă. Au fost identificaţi 3279 şi 1080 pacienţi cu sindrom metabolic folosind definiţiile modificate ale NCEP şi respectiv WHO. Mortalitatea din toate cauzele, ajustată pe termen lung, a fost mai mare la pacienţii cu sindrom metabolic (raţia hazard (HR) 1,21, 95% CI 1,14-1,29 ; HR 1,56 95% CI 1,43-1,70 pentru criteriile WHO şi NCEP). Similar riscul de mortalitate cardiovasculară ajustat pe termen lung şi riscul de mortalitate şi morbiditate pe durată intermediară a fost mai mare la pacienţii cu sindrom metabolic. Glucoza a jéun ? 110 mg/dl a fost responsabilă de riscul cel mai crescut asociat cu sindromul metabolic (HR ajustat 1,47, 95% CI 1,39-1,56). În concluzie, sindromul metabolic conferă un risc mai mare de mortalitate pe termen lung la pacienţii cu afecţiuni coronariene preexistente şi disglicemia pare a fi responsabilă de cea mai mare parte din riscul asociat (Nigam A, Bourassa MG, Guertin MC et al. The metabolic syndrome and its components and the long-term risk of death in pacients with coronary heart disease. *Am Heart J* 2006 ; 151 (2) : 514-521).

Corina Macahon

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 3

EXPERIENŢA CLINICII ORL - SPITALUL CLINIC DE RECUPERARE IAŞI ÎN DIAGNOSTICAREA SURDITĂŢII LA COPILUL DE 1-5 ANI. STUDIU PE ANUL 2005

Corina Butnaru, Luminiţa Rădulescu, A.I. Curcă, D. Mârţu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
Spitalului Clinic de Recuperare Iaşi
Clinica ORL

THE EXPERIENCE OF ENT CLINIC - REHABILITATION HOSPITAL IAŞI IN DIAGNOSIS OF HEARING LOSS IN CHILDREN BETWEEN 1 AND 5 YEARS OF AGE (Abstract) : The aim of this study is to asses the average age of diagnosis of congenital hearing loss in children up to 5 years old. A group of 48 children aged between 1-5 years old were admitted in our clinic in 2005 because of hearing impairment, noticed in most cases by their parents. All cases were investigated in our clinic by transient evoked otoacustic emission test, threshold auditory brainstem response, impedancemetry and, whenever possible, audiometry. Senzorineural hearing loss of variable gravity was diagnosed in 30 cases, most of them in the 2-3 yrs group of age (9 cases). The etiology of hearing loss could be established in 9 cases only. 19 patients (63 %) were hearing aided, but follow -up was not possible. The average age of congenital hearing loss diagnosis may be reduced by applying universal neonatal hearing screening and a well established modality of confirmation of deafness in infants identified by the universal screening. **Key words** : HEARING LOSS, CHILDREN, HEARING AID

Hipoacuzia reprezintă cea mai frecventă boală prezentă la naştere, afectând de la 1 până la 3 din 1000 de nou născuţi. Ştiind că natalitatea în România este de peste 200000 de nou născuţi pe an, un calcul simplu ne arată că anual se nasc în ţara noastră până la 600 de copii cu handicap auditiv de diferite grade. Din aceşti 600 de copii, 1/3 vor avea hipoacuzie neurosenzorială profundă bilaterală.

Una din achiziţiile importante-majoreale copilăriei este reprezentată de limbaj. Apariţia şi dezvoltarea limbajului verbal presupune o audiţie normală.

În funcţie de gradul afectării auditive, tulburările în dezvoltarea limbajului vor merge de la întârzierea în dezvoltarea vorbirii şi până la mutitate.

Recuperarea funcţiei auditive în afecţiunile urechii medii se realizează în principal prin tratament chirurgical (timpanoplastii, stapedotomii), în timp ce hipoacuzia de percepţie necesită protezare cu aparat auditiv sau implant cochlear.

„Consensus Statement of National Institute of Health" - SUA, in 1993, recomandă ca toţi copiii cu hipoacuzie să fie diagnosticaţi până la vârsta de 3 luni şi protezaţi până la 6 luni (1).

Diagnosticarea hipoacuziei la copilul mic nu se poate realiza cu ajutorul metodelor clinice obişnuite cum ar fi observarea comportamentului acestuia (2). Cu toate acestea, părinţii sunt cei care observă că ceva nu este în regulă cu copilul lor, suspicionând prezenţa hipoacuziei înainte de confirmarea diagnosticului.

SCOPUL LUCRĂRII

Având în vedere că în România există cel mult 3 centre de diagnostic a hipoacuziei la copilul mic - dintre care unul este reprezentat de Compartimentul de Implant Cochlear din Clinica ORL a Spitalului Clinic de Recuperare Iaşi - lucrarea îşi propune să prezinte experinţa clinicii noastre în diagnosticarea copiilor cu hipoacuzie, vârsta la care s-a realizat diagnosticarea, motivele prezentării în clinică, modalitatea de examinare, precum şi atitudinea părinţilor - toate acestea în lipsa unui program naţional de detecţie şi de intervenţie precoce în hipoacuzie.

MATERIAL ŞI METODĂ

În studiu sunt cuprinşi 48 de copii care au fost internaţi în Compartimentul de Implant Cochlear în cursul anului 2005, fie pentru lipsa sau întârzierea în dezvoltarea limbajului, fie cu suspiciunea de hipoacuzie. Au fost excluşi din studiu copiii cu hipoacuzie de transmisie deoarece la aceştia diagnosticul este mai simplu şi de cele mai multe ori se face pe baza examenului otomicroscopic.

Fiecare copil a fost evaluat audiologic şi medical de o echipă de medici aparţinând mai multor specialităţi.

Evaluarea audiologică s-a realizat cu ajutorul unei baterii de teste: măsurători electrofiziologice, audiometrice şi comportamentale adecvate vârstei.

Odată hipoacuzia confirmată, copilul a fost evaluat din punct de vedere medical de o echipă multidisciplinară, cu scopul de a determina etiologia hipoacuziei şi pentru a identifica alte eventuale afecţiuni concomitente. Pentru aceasta s-a realizat examenul ORL care a cuprins: istoricul bolii, antecedente heredo-colaterale, antecedente personale patologice, examinarea fizică, examene de laborator şi explorări imagistice. Toţi copiii au fost evaluaţi de un genetician pentru a determina un eventual sindrom ce evoluează cu hipoacuzie. La toţi copiii s-a efectuat electrocardiogramă.

Examenele neurologic, oftalmologic, nefrologic şi cardiologic au întregit sfera explorărilor şi au urmărit să deceleze prezenţa unor leziuni asociate hipoacuziei, ca parte a unor sindroame.

Copiii diagnosticaţi cu hipoacuzie au fost îndrumaţi spre serviciile de audioprotezare, urmând a fi evaluaţi după 6 luni de protezare auditivă convenţională asociată cu educare logopedică.

REZULTATE

Toţi copiii s-au prezentat în clinica noastră la iniţiativa familiei care a observat fie o întârziere în dezvoltarea limbajului, fie o lipsă de reacţie din partea copilului la stimulii sonori.

Din cei 48 copii care s-au prezentat în clinică pentru evaluare, 18 aveau auzul normal (fig. 1). În urma examenului neuropsihiatric, la 2 dintre copiii cu auz normal s-au decelat elemente de autism.

Treizeci de copii au fost diagnosticaţi cu hipoacuzie neurosenzorială. Dintre aceştia, 23 (76,6%) prezentau hipoacuzie neurosenzorială profundă bilaterală, 2 (6,66%) hipoacuzie neurosenzorială severă bilaterală, 1 copil (3,33%) cu hipoacuzie neurosenzorială moderată bilaterală, 1 copil (3,33%) cu hipoacuzie neurosenzorială uşoară bilaterală şi 2 copii (6,66%) cu hipoacuzie neurosenzorială bilaterală asimetrică moderată şi severă la un copil, respectiv uşoară şi moderată la cel de-al doilea copil.

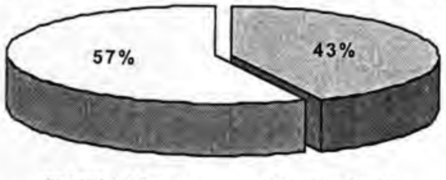


Fig. 1. Repartiţia procentuală a deficitului auditiv în lotul de studiu

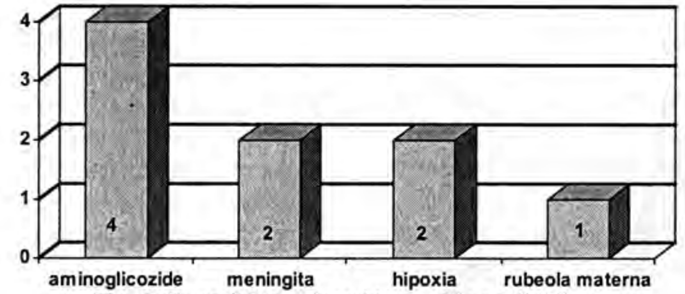


Fig. 2. Factori determinanţi în apariţia surdităţii

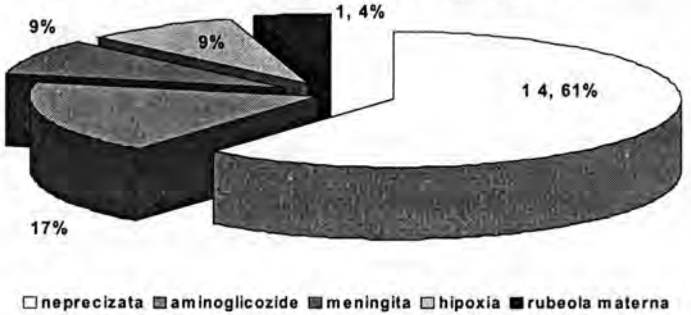


Fig. 3. Repartiţia în procente a etiologiei surdităţii

În ceea ce priveşte etiologia surdităţii, la majoritatea copiilor aceasta nu a putut fi precizată.

La patru dintre copii au fost încriminate aminoglicozidele ca factor determinant, pe locul doi meningita, cu 2 cazuri de surditate, iar în alte 2 cazuri hipoacuzia a fost secundară hipoxiei la naştere şi într-un caz rubeolei materne (fig. 2, 3).

La restul pacienţilor cauza surdităţii nu a putut fi stabilită (14 copii) - 60% din cazuri.

Majoritatea copiilor diagnosticaţi cu hipoacuzie neurosenzorială profundă au aparţinut grupei de vârstă de 2 până la 3 ani (9 copii), urmată de grupa de vârstă de 4 - 5 ani (6 copii), apoi de grupa de vârstă 3 - 4 ani (5 copii) şi 3 copii care au aparţinut grupei de vârstă 1-2 ani (fig. 4).

În ceea ce priveşte domiciliul, majoritatea copiilor au provenit din mediul rural - 17 şi numai 6 din mediul urban (fig. 5).

Toţi copiii diagnosticaţi cu hipoacuzie neurosenzorială au primit recomandarea de protezare auditivă convenţională. La doi dintre aceştia, părinţii au refuzat de la început protezarea. În 19 cazuri părinţii au acceptat protezarea copiilor, dar nu s-au mai prezentat la control (fig. 6).

DISCUŢII

Toţi copiii din lot s-au prezentat la medic în urma iniţiativei părinţilor care au remarcat lipsa de reacţie a copilului la zgomote. Aceştia au solicitat consult ORL la medicul din ambulatoriul de specialitate, fie s-au prezentat la medicul de familie. Medicul de familie sau specialistul din

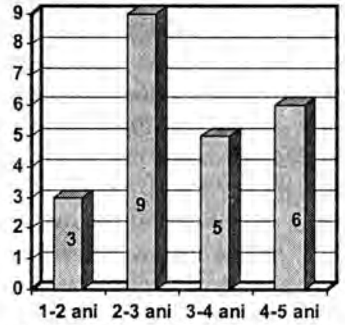


Fig. 4. Repartiţia copiilor în funcţie de vârstă

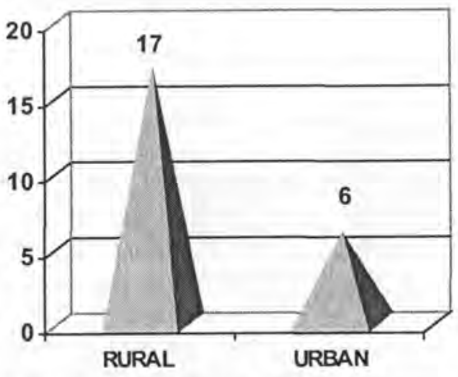


Fig. 5. Repartiţia copiilor în funcţie de mediu

ambulator au dirijat părinţii spre clinica noastră, aceasta deoarece hipoacuzia la copil nu poate fi diagnosticată prin proceduri clinice obişnuite.

Odată ajuns la noi în clinică - copilul a fost supus unui examen audiologic şi interdisciplinar complex cu scopul de a infirma sau confirma suspiciunea de hipoacuzie.

În mod obişnuit, identificarea copiilor surzi se realizează prin screeningul hipoacuziei la toţi nou-născuţii urmat de confirmarea diagnosticului într-o clinică specializată. La noi în ţară în lipsa unui program universal de detectare a hipoacuziei, evaluarea unui copil cu suspiciunea clinică de surditate începe cu cea de a doua etapă de confirmare sau infirmare a suspiciunii clinice. Dezavantajul acestei proceduri constă în diagnosticarea surdităţii tardiv, după ce copilul a împlinit vârsta de 2 ani. Pe plan mondial, s-a stabilit că hipoacuzia congenitală trebuie să fie diagnosticată până la vârsta de 3 luni, iar intervenţia - protezarea - trebuie realizată înaintea vârstei de 6 luni pentru ca dezvoltarea limbajului să se realizeze identic cu cel al copiilor ce aud normal (3).

Pentru copiii cu surditate mai puţin severă, vârsta de identificare creşte - astfel încât, neidentificaţi la timp, aceşti copii vor prezenta o întârziere în dezvoltare, cu afectarea posibilităţilor de integrare şcolară.

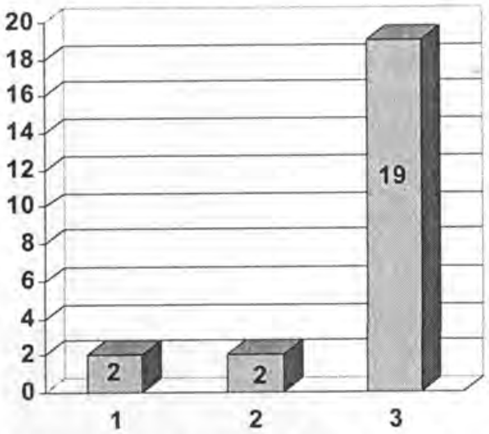


Fig. 6. Analiza rezultatelor protezării la 6 luni. 1 - copiii care au fost protezaţi şi au revenit la control ; 2 - copiii neprotezaţi datorită refuzului părinţilor ; 3 - copiii protezaţi, dar fără a se cunoaşte rezultatul

Din acest motiv, programele de screening în derulare îşi propun să identifice toţi copiii cu surditate permanentă uni sau bilaterală, neurosenzorială şi de transmisie, cu pragul auditiv de peste 30-40 dB pe frecvenţele vorbirii (500-4000 Hz).

Odată surditatea confirmată, prin consultul interdisciplinar şi prin explorări paraclinice specifice se stabileşte etiologia surdităţii precum şi starea generală prezentă a copilului, se determină eventualele malformaţii asociate şi care pot duce la încadrarea într-unul din cele 200 sindroame identificate care evoluează cu surditate (4).

În lotul nostru etiologia hipoacuziei a fost identificată la 9 dintre copii. Pe primul loc s-a situat administrarea de aminoglicozide - reprezentând 17% din cazurile de hipoacuzie neurosenzorială profundă.

Ca şi în alte statistici, într-un număr mare de cazuri 60% etiologia nu a putut fi identificată.

O importanţă deosebită trebuie acordată copiilor cu hipoacuzie neurosenzorială profundă secundară meningitei - 4% în lotul nostru. Una din opţiunile terapeutice pentru aceştia este reprezentată de implantul cochlear. Secundar meningitei există riscul de calcificare a cochleei cu ocluzia lumenului acesteia - astfel încât introducerea electrozilor în cochlee devine imposibilă (5). De aici necesitatea implantării cât mai precoce a acestor copii - înainte de producerea calcificării.

Evaluarea copilului surd este complexă şi urmează un tipic riguros pentru fiecare individ (6).

Evaluarea de rutină a cordului poate identifica un QT lung şi diagnosticarea copilului cu sindrom Lange, asigurându-i-se un tratament corespunzător. Evaluarea urologică poate decela o eventuală insuficienţă renală cu diagnosticarea unui sindrom Alport şi introducerea copilului într-un program de dializă. Consultul oftalmologic poate decela o retinită pigmentară cu diagnosticarea unui sindrom Usher şi informarea familiei asupra riscului de afectare a vederii - aceasta pentru a da numai câteva exemple (7). Aceste evaluări sunt reluate periodic pentru a surprinde în timp util orice modificare.

Odată diagnosticul confirmat - începe o perioadă în care părinţii refuză să accepte realitatea. Copilul lor pare normal ca şi ceilalţi copii, se joacă împreună cu ei, râde, aleargă, şi părinţii se gândesc că va vorbi mai târziu. Frustrarea, neîncrederea în spusele medicului, speranţa că poate copilul aude, duc de cele mai multe ori la întârzierea protezării. Abia în jurul vârstei de 5 ani, când copilul se apropie de vârsta şcolară - părinţii încep să se întrebe, oare doctorii nu cumva au avut dreptate? Pentru recuperarea deficitului trecerea de vârsta de 5 ani este critică iar copilul neprotezat până acum va păstra sechele pentru toată viaţa. Începând cu această vârstă, deşi protezat corect şi inclus în programe de reeducare a vorbirii, rezultatele nu vor mai fi aceleaşi cu ale copilului normal sau cu ale aceluia protezat sau implantat înainte de 5 ani, şi ideal, până la 2 ani. Exact cu aceste probleme ne confruntăm şi noi. Deşi indicată protezarea, părinţii refuză să procure proteze pentru copiii lor.

CONCLUZII

Se impune un program naţional de screening pentru ca diagnosticarea hipoacuziei să se realizeze până la împlinirea de către copil a vârstei de 3 luni, iar protezarea să se facă până la vârsta de 6 luni a copilului. De asemenea, se impune educarea părinţilor, care trebuie să accepte purtarea protezei auditive de către copilul lor.

BIBLIOGRAFIE

1. Graeme C. *Cochlear Implants-Fundamentals and Applications*. New York : Springer-Verlag, 2003.
2. Downs MP, Yoshinaga-Itano C. The efficiency of early identification and intervention for children with hearing impairment. *Ped Clin N Am* 1999 ; 46 : 79-87.
3. Morgan AH. *Suppleance instrumentale de la surdite : les aides auditives*. Societe francaise d'oto-rhino-laryngologie et de pathologie cervico-faciale. Paris : GIPA, 1998.
4. Ataman T. *Otologie*. Bucureşti : Ed. Tehnică, 2002.
5. Casenave A, Mondain T, Frachet B, Hamann C, Sterkers O. *Les surdites de la prothese a l'implant*. France : GE Montfermeil, 2002.
6. Bench ET, Bamford J. *Speech-hearing tests and the spoken languare of hearing-impaired children*. London : Academic Press, 1979.
7. Lim LH, Greinwald J. Current status of genetics in the evaluastion and management of senzorineural hearing loss. *Curr Op Otolaryngol & Head and Neck Surg* 2002 ; 10 : 435-439.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 3

CHIRURGIE

ARTICOLE ORIGINALE

ROLUL SECŢIUNII RETINACULULUI ROTULIAN LATERAL ŞI AUGMENTĂRII RETINACULULUI ROTULIAN MEDIAN ÎN REZOLVAREA MAL-ALINIERILOR FEMUROPATELARE

R. Prejbeanu, H. Vermeşan, O. Creţu, D. Vermeşan
Universitatea de Medicină şi Farmacie "V. Babeş" Timişoara
Facultatea de Medicină
Clinica I Ortopedie

THE ROLE OF PATELLAR LATERAL RELEASE AND AUGMENTATION OF MEDIAN RETINACULUM OF PATELLAE IN TREATMENT OF FEMUROPATELLAR MALALIGNMENT (Abstract): Patellar misalignment is more common than usually supposed; many patients learn to live with this affection without seeing a doctor. A large number of open surgical procedures were described for treatment of misalignment of extensor mechanism of knee. We want to present our method which consisted in arthroscopic lateral release and augmentation of medial retinaculum. We had 47 patients with femuropatellar misalignment treated with this method. The results were appreciated by clinical and radiological criteria (patellar glide test, patellar tilt test, Macnab scores, Merchant angle). The follow-up was two years. Only 17% had recurrence of clinical signs. **Key words**: FEMUROPATELLAR MALALIGNMENT, LATERAL RELEASE, ARTHROSCOPY

Durerea în regiunea anterioară a genunchiului este des întâlnită (1). Una din cauzele frecvente este mal-alinierea femuropatelară (2). Luxaţia recidivantă de rotulă este, de asemenea, o patologie întâlnită frecvent la tineri şi în special la adolescente (3). Fulkerson et al. au identificat pe baza examenului radiografic pacienţii care au o înclinare anormală fără subluxarea patelară dar care au dureri retropatelare (4,5,6). Ficat şi Hungerford folosesc termenul de sindrom de hiperpresiune laterală patelară (7,8). Dacă multe din cazurile cu această patologie pot fi tratate conservator (până la 85% (7)) restul de cazuri pot fi rezolvate chirurgical. Una din tehnicile puţin invazive dar cu rezultate evidente legate de scăderea presiunii şi alinierii femuropatelare este secţionarea retinaculului rotulian lateral asociată sau nu, în funcţie de caz, cu tensionarea retinaculului medial.

MATERIAL ŞI METODĂ

Am luat în studiu 47 de pacienţi care prezentau ca şi simptomatologie dureri la nivelul compartimentului femuropatelar. Dintre aceştia 38 au fost de sex feminin iar 25 au avut semne clinice şi radiologice de malaliniere femuropatelară. Aceştia din urmă au fost lotul la care s-a aplicat procedura complementară de tensionare a retinaculului rotulian median. Din lotul de 25 de pacienţi 19 au prezentat în antecedente cel puţin 2 luxaţii de rotulă. Simptomele subiective si obiective pentru care s-au prezentat la medic sunt expuse în tabelul I.

Menţionăm că toţi pacienţii incluşi în lot au avut în antecedente cel puţin 6 luni de tratament de recuperare, simptomatologia reziduală obligându-i pe pacienţi să se prezinte din nou la medic. Acest protocol este recomandat şi de Fulkerson (2) şi O'Neil (9). Toţi cei 47 de pacienţi au fost supuşi intervenţiei artroscopice.

Pentru realizarea acesteia avem nevoie de: artroscop la 30 de grade împreună cu turnul artroscopic anexat, instrumentar artroscopic (pense, ştanţe), o foarfecă îngustă cu braţ lung sau un bisturiu tip Smillie, material de sutură lent resorbabil (ex: Maxon 2-0; PDS II 2-0 etc).

Se fac abordurile anteromedial si anterolateral urmate de inventarierea leziunilor decelabile artroscopic. Dacă se evidenţiază o hiperpresiune patelară manifestată prin apariţia unei condromalacii patelare şi eventual o descentrare rotuliană, se poate trece la secţionarea artroscopică a retinaculului lateral la 1-1,5 cm de marginea externă a rotulei (astfel încât secţiunea să cuprindă şi retinaculul de la nivel proximal până la polul inferior al acestuia). Proximal este recomandată cauterizarea arterei geniculate laterală superioară sau, dacă se poate, evitarea ei, lezarea acesteia fiind cea mai frecventă cauză de hemartroză masivă postoperatorie. Acest procedeu a fost efectuat în toate cele 47 de cazuri. La cazurile la care malalinierea patelară decelată preoperator clinic şi radiologic şi confirmată artroscopic prin evidenţierea descentrării patelare în flexie de 30 si 60 de grade sau la cazurile de luxaţie recidivante de rotulă a fost aplicată şi metoda de augmentare a retinaculului rotulian median prin retensionarea acestuia. Procedeul a fost efectuat în primele 20 de cazuri prin 2-3 mici incizii de aproximativ 0,5 cm paralele cu marginea internă a rotulei ce interesează pielea şi ţesutul celular subcutanat, se pune în evidenţă retinaculul medial. Se trec firele de sutură în "U" pentru tensionarea retinaculului în final ajungându-se la 3-4 fire pe o porţiune de 3 cm. Ulterior am trecut la tehnica artroscopică cu un fir monofil cu dublu ac care se trece în zig-zag în tranşe de 1 cm prin retinaculul median şi se tensionează la final.

Toţi pacienţii au fost externaţi la 24 de ore şi au urmat un program de recuperare intensiv ce a constat din mers fără cârje încă din prima zi postoperator, şi exerciţii de ranforsare a vastului median în special. La 6 săptămâni s-a considerat prima etapă a programului de reabilitare completă şi pacienţii au fost reevaluaţi.

Durata de urmărire postoperatorie a fost în medie de 24,3 luni (cu limite între 8 si 48 de luni). Pentru o bună evaluare a pacienţilor am folosit examenul clinic ce include: patella glide-test, patella-tilt test, examinarea radiologică şi artroscopică.

Extrem de util am considerat a fi realizarea scorului patelar conceput de Macnab (10) care alătură simptomatologiei subiective date clinice şi radiologice (tab. II).

Pe lângă testele clinice de apreciere a mobilităţii rotulei s-au făcut în toate cazurile examinări radiologice tangenţiale ale ambelor rotule din unghiuri de 30-60-90 de grade pentru aprecierea tipului de patelă si trohlee. Suplimentar s-a făcut radiografia din incidenţă laterală cu genunchiul în flexie de 20 de grade pentru excluderea patelei alta sau a deformaţiilor osoase.

Pentru aprecierea mobilităţii patelare şi a eventualelor displazii s-au determinat pe baza incidenţelor axiale unghiul lui Thabit şi Micheli, unghiul de congruenţă Merchant şi Mercer precum şi unghiul lateral patelofemural după Laurin (11,12,13). Leziu-

TABELUL I

Date clinice cu privire la simptomatologie a lotului

Simptom	Procent (%)
Durere	90
Tumefacţie	55
Giving-way	34
Blocaj articular	7
Luxaţie recidivantă a rotulei	45
Hipotrofie cvadriceps	66
Crepitaţii femuropatelare	21
Tumefacţie femuropatelară	33
Test de aprehensiune (+)	45

TABELUL II
Scor Macnab

Excelent:
obiectiv şi radiografic nimic patologic
subiectiv bine
Bun:
Uşoară atrofie de cvadriceps
Flexie genunchi>90ş (totuşi pacientul nu poate sta în poziţia ghemuit)
±durere retropatelară
subiectiv : jenă ocazională
Satisfăcător:
dificultate de extensie
flexie 60-90ş
mobilitate patologică a rotulei
modificări artrozice incipiente
semne de instabilitate
subiectiv : jenă persistentă şi senzaşie de instabilitate
Nesatisfăcator:
fenomene de luxaşie patelară

nile cartilajului retropatelar constatate artroscopic au fost clasificate în 4 grade (după Outerbridge).

REZULTATE

Aprecierea rezultatelor obţinute s-a făcut având la baza criteriile enunţate anterior. Astfel, pe baza scorului lui Macnab (10) 89% din pacienţi au avut rezultate nesatisfăcătoare şi slabe înainte de intervenţie faţă de numai 15% postoperator, demonstrând eficacitatea metodei. În afară de scorul Macnab am urmărit evoluţia postoperatorie prin efectuarea mişcărilor pasive şi active ale rotulei, patella-tilt-test şi patella glide-test (4,14) care constau în măsurarea alunecării pasive laterale sau mediale a rotulei, valori normale considerându-se deplasare de până la 2 cadrane (rotula fiind împărţită convenţional în 4 cadrane longitudinale).

Valori mai mari măsurate preoperator indică o hipermobilitate patelară sau insuficienţă aparatului extensor medial. Deplasarea medială sub 1 cadran este deseori asociată cu un test negativ.

Rezultatele testelor noastre au arătat în momentul examinării că 75% din pacienţi aveau o deplasare peste 3 cadrane lateral, respectiv 67% spre medial (fig. 1).

Postoperator doar 30% din pacienţi au mai avut o deplasare cu peste 3 cadrane lateral respectiv 55% din pacienţi spre medial (fig. 2). Pentru o mai bună înţelegere a rezultatelor am comparat grafic PGT medial respectiv lateral în acelaşi grafic (fig. 3,4). La 6 săptămâni postoperator, din punct de vedere al simptomatologiei subiective la 75% din cazuri îmbunătăţirea clinică a fost evidentă pe SAV (scara analogică vizuală) durerea a scăzut de la media de 8 la media de 3). De asemenea în 71% din cazuri s-a negativat şi testul de aprehensiune. Ca şi complicaţii imediate am avut un număr relative crescut de revărsate intraarticulare (35%). Aceasta a necesitat ca la 12 pacienţi să fie efectuate puncţii evacuatorii postoperatorii. Cel mai probabil secţionarea cu foarfeca şi nu cu cauterul a retinaculului este cauza.

Radiografiile tangenţiale s-au efectuat în mai multe incidente. Unghiul lui Thabit şi Micheli (12) are o valoare normală de 138 grade. Valori mai mari pot fi asociate cu modificări displazice ale trohleii femurale, de obicei sub forma unei aplatizări ale condilului femural extern. Tot radiografic am constat:

- scăderea valorii unghiului lui Merchant (12) postoperator (în medie 4,3°).
- deschiderea unghiului patelofemural lateral (11) (de la 3,5° la 8,2° postoperator).

De menţionat că măsurătorile trebuie privite sub rezerva unor mici variaţii de incidenţă a radiografiilor de la caz la caz (15). Radiografiile axiale în 3 grade diferite de flexie a genunchiului au arătat diferenţe nesemnificative neputându-se evidenţia displazii accentuate ale patelei sau trohleii. În 8 cazuri am găsit un indice Insall şi Salvati (16) mărit (>1).

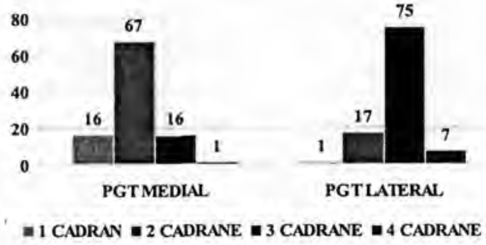


Fig. 1. Patella-glide-test (PGT) preoperator

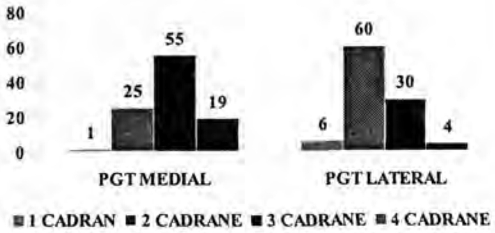


Fig. 2. Patella-glide test (PGT)- postoperator

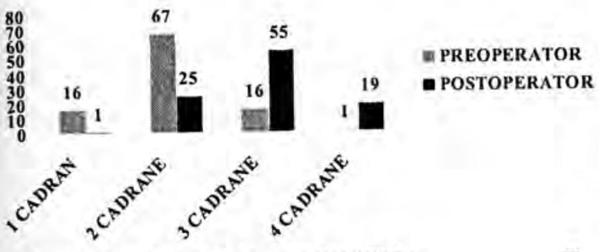


Fig. 3. Patella-glide test medial (PGT)- comparaţie pre şi postoperatorie

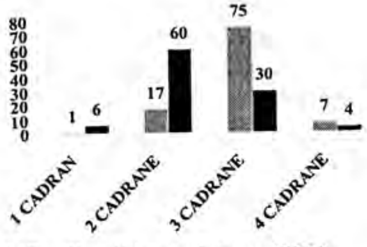


Fig. 4. Patella-glide test lateral (PGT)- comparaţie pre şi postoperatorie

DISCUŢII

Constatarea unei îmbunătăţiri a culisării rotulei este dificilă. S-au folosit diferite teste clinice pentru aprecierea mobilităţii rotulei şi căii ei de conducere. Testele folosite s-au dovedit a fi predominant subiective.

Ridicarea laterală a rotulei (patella-tilt test) a avut o valoare medie mărită pe pacienţii noştri, însă trebuie ţinut cont de aspectul subiectiv al acestui test (1,15,17).

Doar la patella-glide test au fost găsite diferenţe semnificative între articulaţia bolnavă şi cea sănătoasă. Deplasarea pasivă a rotulei spre lateral şi medial evidenţiază scopul pentru care a fost efectuată secţionarea retinaculului, astfel că după intervenţie împingerea excesivă spre medial a rotulei arată că aparatul extensor lateral este insuficient (2,6,7), iar spre lateral o deplasare mai mică (obţinută şi prin tensionarea retinaculului medial).

Aprecierea clinică a direcţiei de tracţiune a cvadricepsului are de asemenea un caracter subiectiv. Doar tendinţele clare de lateralizare a rotulei pot fi constatate prin observarea mişcării active şi pasive de conducere a rotulei. Cu toate acestea este important să se determine o hipermobilitate patelară preoperator (3,7). Kolowich et al. avertizează asupra uşurinţei cu care se efectuează uneori secţionarea artroscopică a retinaculului lateral (18). În caz de slăbire a structurilor laterale se poate ajunge la un dezastru datorat hipermobilităţii patelare. Ei (18,19) cer de aceea un patella-tilt-test negativ şi o deplasare a rotulei de 2 cadrane (pentru PGT).

Incidenţele radiologice efectuate pot evidenţia displazii rotuliene sau trohleare, calcularea diverselor unghiuri realizând însă doar o apreciere relativ superficială a interacţiunii femuropatelare deoarece incidenţa razei centrale roentgen poate fi foarte diferită putându-se descoperii doar modificări majore. (6,11,12,16).

Rezultatele obţinute de noi sunt similare cu cele ale lui Metchef si Simpson şi Barrett (11,19) care a inclus în studiu un lot cu patologie similară, metodologia de urmărire postoperatorie fiind însă diferită. Există însă o frecvenţă mai mare a revărsatului intraarticular postoperator (35%) în statistica noastră, aceasta datorându-se faptului că secţionarea retinaculului se face cu foarfeca şi nu cu un electrocauter ce ar permite realizarea simultană şi a hemostazei.

Un număr relativ mic de cazuri s-a prezentat postoperator pentru recidive ale simptomatologiei (17%), procent ce se înscrie în limitele publicate de alţi autori (20,21).

CONCLUZII

Efectul intervenţiei pe părţile moi în terapia mal-alinierilor femuropatelare este controversat, mai ales în cazul displaziilor osoase când acest gen de intervenţii se consideră insuficiente.

Cu toate acestea şi în tehnicile operatorii "deschise" frecvenţa recidivelor este cuprinsă între 15-25% (15,22) iar complicaţiile la care pacienţii sunt supuşi unor astfel de intervenţii sunt mult mai mari ca în cazul unei intervenţii artroscopice.

În concluzie putem afirma că utilizarea acestui gen de intervenţie este benefică în condiţiile unei indicaţii corecte, principalele ei avantaje fiind:

- Simplitatea şi costul ieftin al intervenţiei;
- Rezultate similare sau mai bune comparativ cu tehnicile deschise cu avantajul unui traumatism operator minim;
- Deficit estetic minim;
- Timp de recuperare scurt.

BIBLIOGRAFIE

1. Carson WG Jr, James SL, Larson RL, Singer KM, Winternitz W. Patellofemoral disorders: physical and radiographic evaluation. Part II: Radiographic examination. *Clin Orthop Relat Res.* 1984; 185:178-86.
2. Fulkerson JP. The etiology of patellofemoral pain in young, active patients: a prospective study. *Clin Orthop Relat Res.* 1983; 179:129-133.
3. Kettelkamp DB. Management of patellar malalignment. *J Bone Joint Surg Am* 1981; 63 (8): 1344-1348.
4. Fulkerson JP. Operative management of patellofemoral pain. *Ann Chir Gynaecol.* 1991; 80 (2): 224-229.
5. Fulkerson JP, Shea KP. Disorders of patellofemoral alignment. *J Bone Joint Surg Am* 1990; 72 (9): 1424-1429.
6. Fulkerson JP, Schutzer, SF, Ramsby GR, Berstein RA. Computerized tomography of the patellofemoral joint before and after lateral release or realignment. *Arthroscopy.* 1987; 3 (1): 19-24.
7. Ficat RP, Hungerford DS. *Disorders of the Patello-Femoral Joint.* Baltimore: Williams and Wilkins, 1977.
8. Ficat RP, Philippe J, Hungerford DS. Chondromalacia patellae: a system of classification. *Clin Orthop Relat Res* 1979; 144: 55-62.
9. O'Neill DB, Micheli LJ, Warner JP. Patellofemoral stress. A prospective analysis of exercise treatment in adolescents and adults. *Am J Sports Med* 1992; 20 (2): 151-156.
10. Macnab I. Recurrent dislocation of the patella. *J Bone Joint Surg Am* 1952; 34 A(4): 957-967.
11. Laurin CA, Dussault R. The tangential x-ray investigation of the patellofemoral joint: X-ray technique, diagnostic criteria and their interpretation. *Clin Orthop Relat Res* 1979; 144: 16-26.
12. Merchant AC, Mercer RL. Lateral release of the patella. A preliminary report. *Clin Orthop Relat Res* 1974; 103: 40-45.
13. Thabit G, Micheli LJ. Patellofemoral pain in the pediatric patient. *Orthop Clin North Am* 1992; 23 (4): 567-585.
14. Fulkerson JP, Hungerford D. *Disorders of the patellofemural joint.* Baltimore: Williams&Wilkins, 1990.

15. Crosby EB, Insall J. Recurrent dislocation of the patella. Relation of treatment to osteoarthritis. *J Bone Joint Surg Am* 1976; 58 (1): 9-13.
16. Insall J, Salvati E. Patella position in the normal knee joint. *Radiol* 1971; 101 (1): 101-104.
17. Metcalf RW. An arthroscopic method for lateral release of subluxating or dislocating patella. *Clin Orthop Relat Res* 1982; 167: 9-18.
18. Kolowich PA, Paulos LE, Rosenberg TD. Lateral release of the patella: indications and contraindications. *Am J Sports Med* 1990; 18 (4): 359-365.
19. Simpson LA, Barrett JP jr. Factors associated with poor results following arthroscopic subcutaneous lateral retinacular release. *Clin Orthop Relat Res* 1984; 186: 165-171.
20. Bruckner H. A new surgery technique for dislocation of the patella. *Zentralbl Chir* 1970; 95 (38): 1123-1126.
21. Schneider T, Schmidt R, Fink B, Granrath M. Rezidivierende Patellaluxation , klinische und radiologische ergebnisse nach arthroskopischem lateralem Realease un medialer Rafftung am Kniegelenk. *Artroskopie* 2001; 121: 21-27.
22. Bigos SJ, Mcbride GG. The isolated lateral retinacular release in the treatment of patellofemoral disorders. *Clin Orthop Relat Res* 1984; 186: 75-80.

NOUTĂŢI

ALGELE - UN PERICOL PENTRU SĂNĂTATEA UMANĂ ?

În vara anului 2005, aproximativ 200 de persoane, care şi-au petrecut vacanţa pe plajele din nord-estul Italiei, în apropierea oraşului Genova, au solicitat consultaţii medicale şi au primit tratament pentru diverse afecţiuni: rinoree, tuse, febră, dificultăţi respiratorii moderate, wheezing şi, în câteva cazuri, conjunctivită. Simptomele s-au remis în câteva ore în majoritatea cazurilor, totuşi, 20 de persoane au necesitat spitalizare. Imediat, autorităţile locale pentru protecţia mediului au recoltat şi analizat probe de apă şi sol din zonă pentru decelarea eventualilor poluanţi chimici însă, după infirmarea acestei ipoteze, a fost suspectat ca agent cauzal un tip particular de algă, *Ostreopsis* spp. Recoltarea probelor de apă s-a realizat în cinci puncte diferite ale coastei de nord-est, zilnic în prima săptămână după izbucnirea epidemică, ulterior, de două ori pe săptămână şi în final, săptămânal. În perioada de alertă epidemică, densitatea *Ostreopsis ovata* a fost foarte mare, de ordinul miilor de microorganisme/l apă de mare şi sutelor de mii de microorganisme/g de alge recoltate. Analiza probelor de apă şi a zooplanctonului a pus în evidenţă prezenţa unei toxine, dezvoltată de această algă, analogă palitoxinei. În aceeaşi perioadă şi în aceeaşi zonă, prezenţa *O. ovata* a influenţat negativ şi diferite organisme abisale (gasteropode, cefalopode, echinoderme, ciripede, scoici, peşti mici). După această înflorire spectaculoasă, a urmat o scădere rapidă şi constantă a densităţii algei şi, totodată, încetarea raportărilor de îmbolnăviri. În 2006, pentru a preveni expunerea umană la aceste alge, a fost iniţiat un program de monitorizare a zonei afectate de proliferarea *O. ovata*. Între 29 iulie şi 4 august, însă, fenomenul s-a repetat, pe coasta de est a Genovei. În pofida măsurilor de protecţie luate de autorităţile sanitare, 20 de persoane au prezentat îmbolnăviri similare celor din sezonul trecut, dar s-a presupus totuşi că, în numai câteva cazuri, acestea s-au datorat inhalării fragmentelor aerosolizate de *O. ovata*. Studiile epidemiologice sunt în plină desfăşurare. Palitoxina, una dintre cele mai puternice toxine non-peptidice, este responsabilă de numeroase intoxicaţii umane fatale, în urma consumului de fructe de mare. Fenomene similare au fost înregistrate şi în S.U.A. (Florida şi Golful Mexic), dar asociate cu un alt tip de algă, *Karenia brevis* (Brescianini C, Grillo C, Melchiorre N et al. *Ostreopsis ovata* algal blooms affecting human health in Genova, Italy, 2005 and 2006. *Eurosurrveillance Weekly Release* 2006; 11: 9).

Mihaela Trifan, Raluca-Elena Caşotă

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 3

CHIRURGIE ARTICOLE ORIGINALE

CONTRIBUŢIA LAPAROSCOPIEI ÎN OPTIMIZAREA CONDUITEI LA PACIENTELE CU INFERTILITATE TUBARĂ

Simina Vegheş, Ivona Lupaşcu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a II-a Obstetrică-Ginecologie

CONTRIBUTION OF LAPAROSCOPY IN IMPROVING THE THERAPY IN PATIENTS WITH TUBAL INFERTILITY (Abstract) : The aim of this study is to estimate the advanteges of laparoscopy for a corect diagnosis and an adequate treatment in cases of tubal infertility. The group of study included 141 patients, hopitalised and treated in the 2-nd Clinic of Obstetrics and Gynecology Iaşi. We used diagnostic laparoscopy to elaborate the adhesion score and the tubal score. The stage of tubal lesions, estimated by these two scores, orientated the surgical technique : adhesiolysis (43.26% of cases), distal tubal reconstruction - fimbrioplasty (45.39% of cases) or neosalpingostomy (21.98% of cases) - folowed by ovarian drilling. The incidence of the uterine pregnancies obtained (30.10%) was statistically correlated with favorable prognostic factors : minimal adhesion score, minimal and moderate tubal score, type of tubal surgical reconstruction. The favorable correlation between laparoscopy and the results obtained confirms a good case selection and the posibility to use minim invasive methods in the treatment of tubal infertility.

Key words : TUBAL INFERTILITY, LAPAROSCOPY, TUBAL SURGICAL RECONSTRUCTION

Laparoscopia este la momentul actual o metodă indispensabilă pentru un diagnostic corect atât în ceea ce priveşte stadiul clinic, cât şi în ceea ce priveşte posibila identificare a factorului etiopatogenic generator de infertilitate tubară. În plus, prin laparoscopie se poate corecta cauza infertilităţii tubare în aceeaşi şedinţă operatorie.

MATERIAL ŞI METODĂ

Laparoscopia a fost efectuată la un număr de 141 paciente cu infertilitate tubară internate în Clinica a II-a Obstetrică - Ginecologie Iaşi în perioada 1997-2003. Selecţia pacientelor care au beneficiat de laparoscopie a fost realizată după criteriile de diagnostic al infertilităţii tubare.

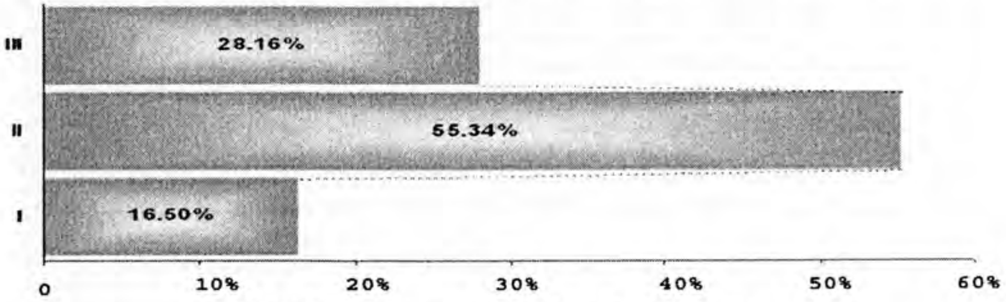


Fig. 1. Stadializarea aderenţelor în lotul de studiu

REZULTATE

Stadializarea laparoscopică a aderenţelor perianexiale

Aderenţele postinflamatorii sau postchirurgicale au fost identificate în 91 de cazuri încă de la inspecţia panoramică a cavităţii peritoneale. Cu ajutorul scorului aderenţial am realizat în lotul studiat stadializarea aderenţelor (fig. 1).

Evaluarea laparoscopică a afectării tubare

Evaluarea trompelor uterine a fost realizată prin vizualizarea aspectului peretelui tubar (în multe cazuri după liza aderenţelor peritubare) şi verificarea permeabilităţii tubare prin dye-test (fig. 2).

Fimoza sau hidrosalpinxul au fost identificate cu o pondere aproximativ egală pentru ambele trompe, confirmând ipoteza că, în majoritatea cazurilor, afectarea tubară este bilaterală.

Pe lângă permeabilitatea tubară am apreciat aspectul peretelui tubar, iar după deschiderea ostiului tubar abdominal aspectul mucoasei endotubare.

Aceste variabile au servit la cuantificarea precisă a afectării tubare, fapt ce a permis elaborarea stadializării tubare în

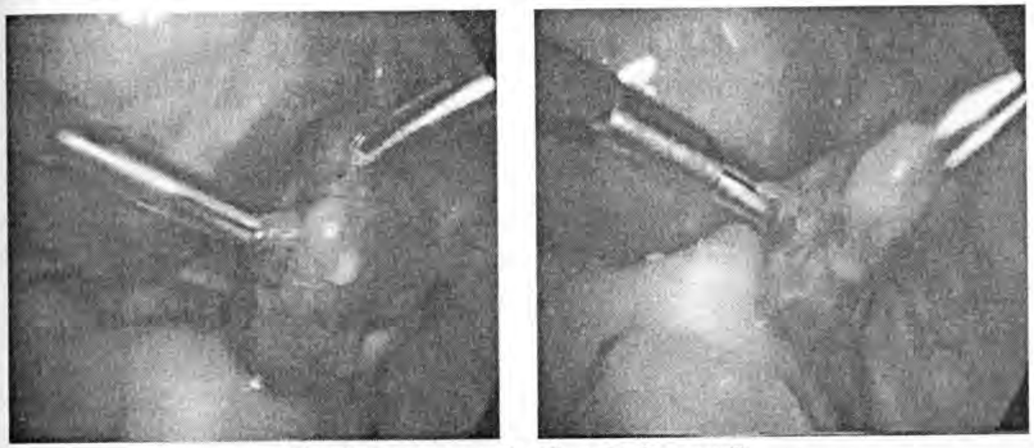


Fig. 2. Dye-test pozitiv (din colecţia noastră)

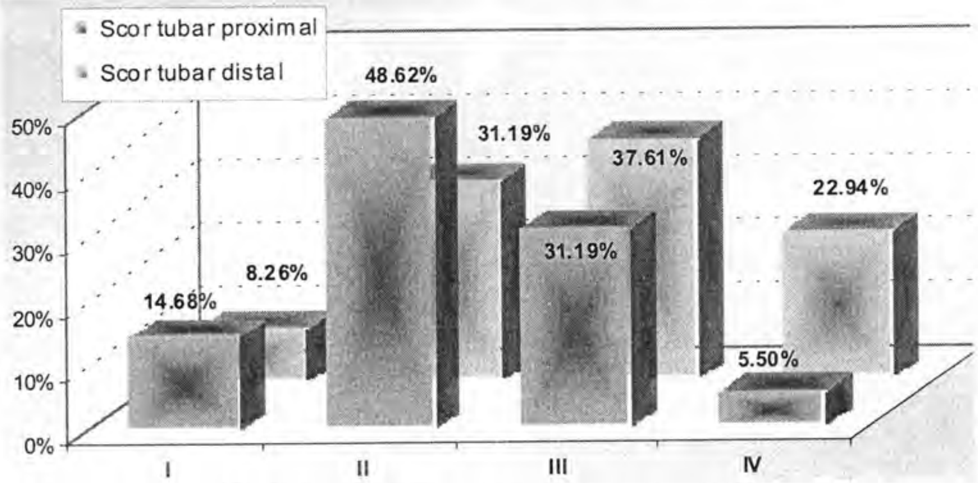


Fig. 3. Scorul tubar proximal şi distal în lotul studiat

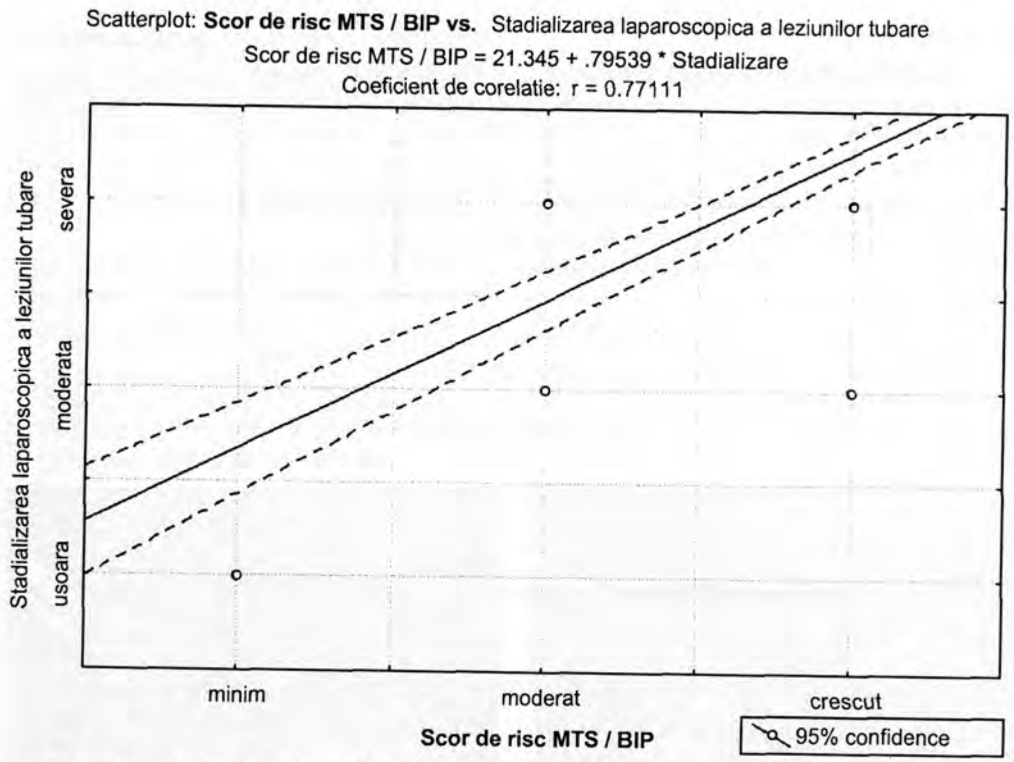


Fig. 4. Corelaţia : scor de risc MTS/ BIP *vs.* grad afectare tubară diagnosticat laparoscopic

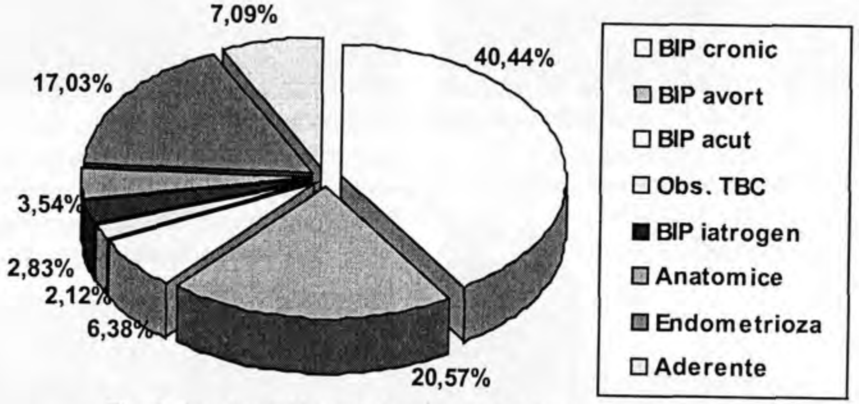


Fig. 5. Prevalenţa factorilor etiologici ai infertilităţii tubare

funcţie de scorurile obţinute. Din figura 3 se observă o predominanţă a cazurilor cu scor tubar corespunzător stadiilor II sau III, care reprezintă elemente de prognostic bun pentru fertilitate, cu condiţia să fie adaptată conduita la caz.

Scorul de risc MTS/BIP vs. stadializarea laparoscopică a leziunilor tubare

În urma stadializării laparoscopice a leziunilor tubare (Rock), am formulat un prognostic de fertilitate (1). Corelaţia între scorul de risc pentru MTS/BIP şi gradul afectării tubare diagnosticat laparoscopic este o corelaţie puternică (p=0,0002), ceea ce confirmă posibilitatea utilizării acestui scor ca punct de plecare pentru identificarea unei posibile cauze generatoare de infertilitate tubară (fig. 4).

Aspectele prezentate sunt explicabile, deoarece BIP a constituit un factor etiologic important al infertilităţii tubare în lotul studiat (fig. 5).

Proceduri laparoscopice aplicate

Adezioliza s-a practicat chiar la debutul laparoscopiei diagnostice în 86 de cazuri, în care aderenţele împiedicau evaluarea şi stadializarea leziunilor.

Cazurile de adezioliză mai dificilă au fost cele care prezentau aderenţe, de obicei perianexiale, asociate cu alte tipuri de aderenţe ; în 6 cazuri au fost identificate toate tipurile de aderenţe, inclusiv sindromul Fitz-Hugh-Curtis. În aceste cazuri în care adezioliza a fost parţială, prognosticul fertil este rezervat ; pacientele ar trebui să beneficieze de o tehnică de reproducere medicală asistată.

Când pavilionul tubar este acolat la faţa posterioară a uterului, disecţia este posibilă (fig. 6).

Reconstrucţia tubară distală

Obstrucţia tubară distală este consecinţa BIP reziduale. Am practicat intervenţii de plastie tubară în 89 de cazuri.

În funcţie de statusul tubar, există două tipuri de operaţii de reconstrucţie tubară :

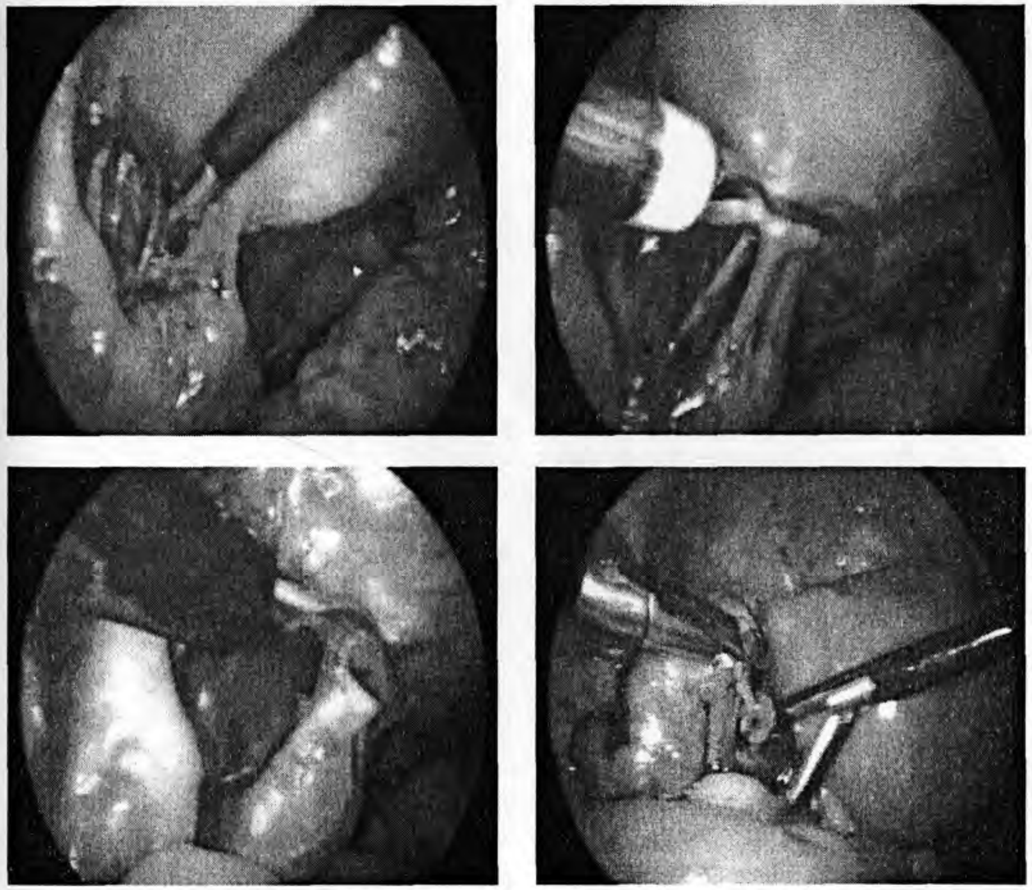


Fig. 6. Acolare utero-tubară : adezioliză + dye-test pozitiv (din colecţia noastră)

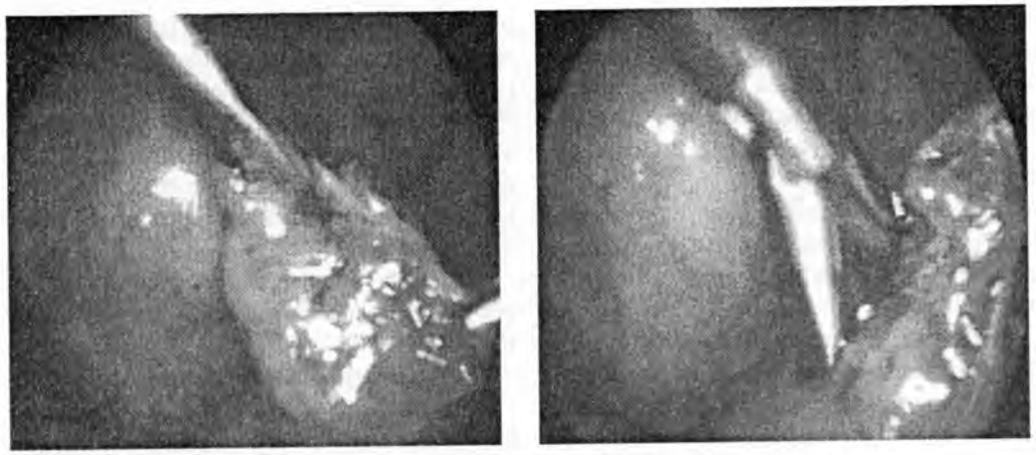


Fig. 7. Fimbrioplastie ; mucoasă normală (din colecţia noastră)

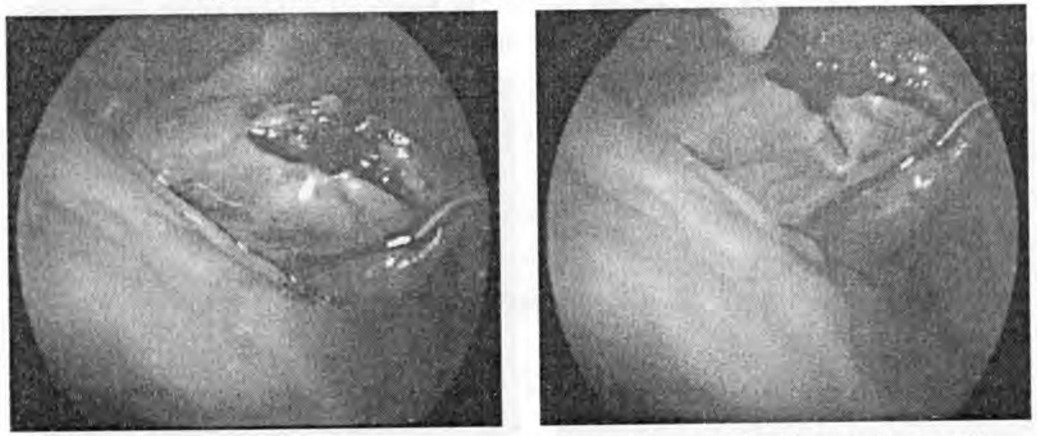


Fig. 8. Neosalpingostomie. Incizie „în cruce" cu electrodul monopolar (din colecţia noastră)

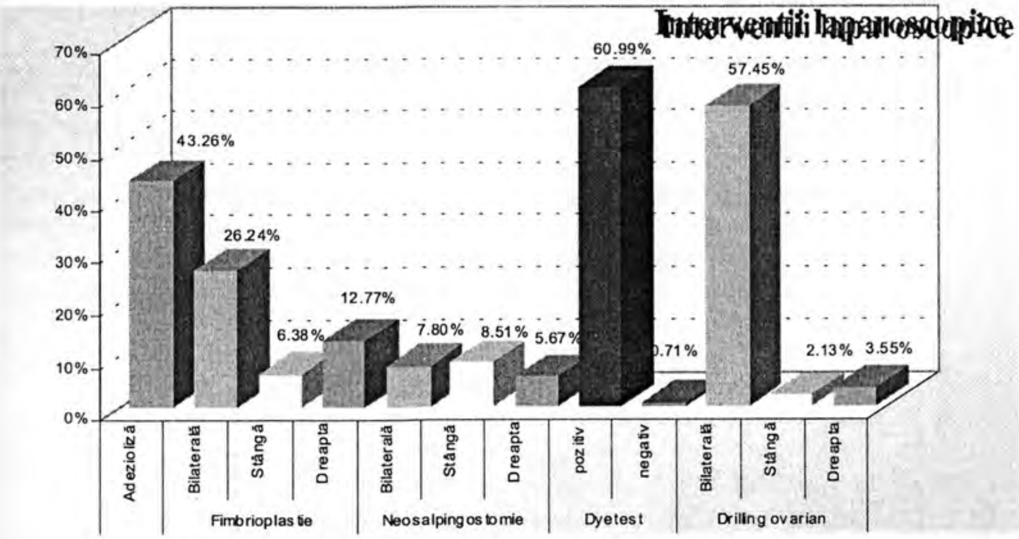


Fig. 9. Proceduri laparoscopice aplicate în obstrucţia tubară distală

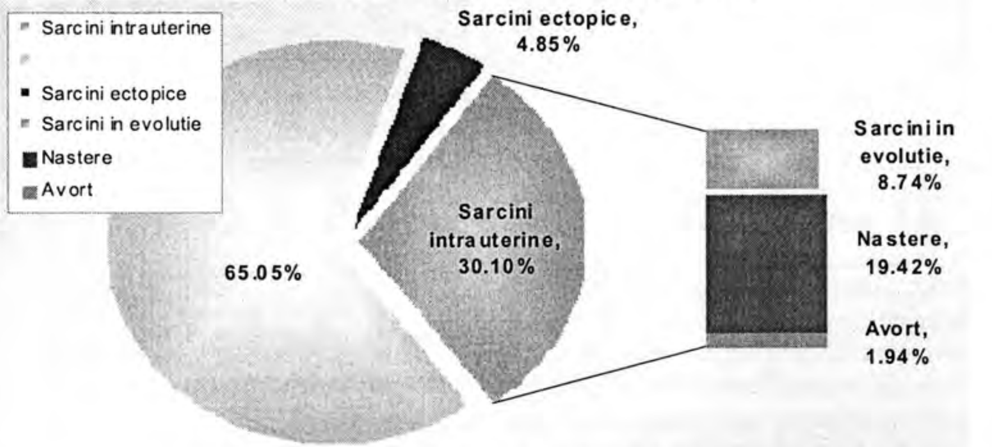


Fig. 10. Frecvenţa sarcinilor obţinute după tratamentul laparoscopic

fimbrioplastia şi *neosalpingostomia.*

Fimbrioplastia a fost precedată de fimbrioliză bilaterală, în 30 de cazuri pavilionul tubar recăpătându-şi aspectul normal după liza aderenţelor.

Fimbrioplastia se practică atunci când ostiul tubar este încă permeabil sau când seroasa peritoneală a acoperit franjurile tubare încă vizibile (fig. 7).

Am practicat fimbrioplastia bilateral în 37 de cazuri şi unilateral în 27 de cazuri. Tehnica constă în incizia acestei seroase şi dilatarea ostiului. Acest procedeu reuşeşte în cele mai multe cazuri să restabilească anatomia normală a trompei cu atât mai mult cu cât cazul este tratat precoce, înainte ca obstrucţia tubară să afecteze pliurile mucoasei.

Neosalpingostomia

Spre deosebire de fimbrioplastie care incizează numai seroasa, neosalpingostomia necesită incizia în totalitate a peretelui tubar. Eversia franjurilor pavilionare eliberate este totdeauna necesară.

Deschiderea ostiului poate fi realizată în mai multe moduri :

- prin tracţiune divergentă ;
- cu electrodul monopolar - procedeul Bruhat (fig. 8) ;
- cu foarfecele după coagularea seroasei în locul de minimă rezistenţă.

Prognosticul fertil depinde de : mărimea hidrosalpinxului, de grosimea peretelui tubar şi prezenţa sau absenţa pliurilor mucoasei tubare.

Analiza critică a rezultatelor obţinute

Dintre procedurile chirurgicale „de bază", adezioliza a fost necesară în 43,26% din cazuri ; dintre procedurile de reconstrucţie tubară au predominat fimbrioplastiile (45,39%) faţă de neosalpingostomii (21,98%). Dye-testul a fost negativ într-un caz, iar drilling-ul ovarian a fost unilateral numai în caz de ovar unic chirurgical (fig. 9).

Incidentele intraoperatorii au fost în 2 cazuri : lezarea unui vas parietal la introducerea trocarului (rezolvată prin hemostază sub control vizual), respectiv depolisarea unei anse intestinale pe o arie de 0,5 cm (nu a necesitat tratament).

Postoperator s-a recomandat tratament cu antibiotice cu spectru larg în cazurile de BIP, tratament cu inductori de ovulaţie în cazurile cu infertilitate tubo-ovariană, profilaxia recidivei aderenţelor prin mobilizare precoce. Sonohisterosalpingografia de con-

TABELUL I

Corelaţia scorului aderenţial cu rata sarcinilor

Rata sarcinilor vs. scor aderenţial	
Coeficient de corelaţie	0,8205
Nivel de semnificaţie	p=0,00001

TABELUL II

Corelaţia scorului tubar proximal cu rata sarcinilor

Rata sarcinilor vs. scor tubar proximal	
Coeficient de corelaţie	0,6717
Nivel de semnificaţie	p=0,00001

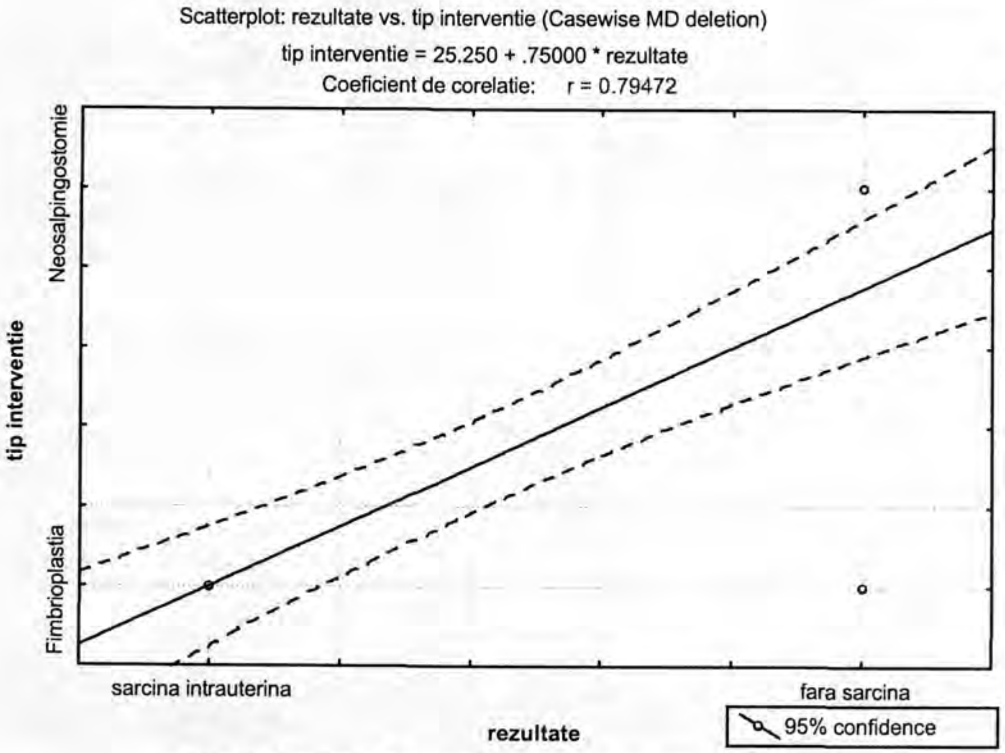


Fig. 11. Corelaţia dintre tipul intervenţiei vs. rata sarcinilor

trol s-a realizat la 2 luni postoperator în 31 de cazuri, dye-testul fiind pozitiv bilateral în 18 cazuri, unilateral în 10 cazuri şi negativ în 3 cazuri.

Ponderea sarcinilor intrauterine care au rezultat este crescută (fig. 10) mai ales pe seama naşterilor cu care s-au finalizat (aspect îmbucurător). Din cele 6 sarcini ectopice care au apărut în urma tratamentului chirurgical, 4 au fost tratate conservator (chirurgical sau medical).

Un argument în explicarea acestor rezultate a fost analiza unor corelaţii care să releve factorii implicaţi în ameliorarea prognosticului fertil. În lotul studiat, stadiul I şi II aderenţial au reprezentat 71,84% din cazuri, factor de prognostic bun. Corelaţia stadiului aderenţial cu rata sarcinilor indică o asociere puternică între cele două variabile (tab. I).

Cu cât stadiul tubar este mai mic, cu atât rezultatele sunt mai bune. Există o corelaţie strânsă între scorul tubar proximal şi rezultatele obţinute (tab. II).

Corelaţia puternică între rata sarcinilor şi tipul intervenţiei (fig. 11) este explicabilă deoarece fimbrioplastia a fost realizată în 45,39% din cazuri, comparativ cu neosalpingostomia care a fost practicată numai în 21,98%.

DISCUŢII

Datorită faptului că printr-un acces minim invaziv endoscopul permite identificarea aspectelor patologice, în majoritatea cazurilor diagnosticul laparoscopic este unul de certitudine. Fiind ultima etapă în cadrul algoritmului în infertilitatea tubară, laparoscopia facilitează adaptarea deciziei terapeutice la caz prin precizarea diagnosticului şi evidenţierea cauzei.

Adezioliza este un timp chirurgical necesar atât pentru stadializarea leziunilor, cât şi pentru restabilirea anatomiei pelviene normale. După unii autori, (Holschneider) rata de concepţie după adezioliză laparoscopică a fost de 50-60% (2). Într-un alt studiu pe un lot de 147 paciente, rata de concepţie după 24 de luni a fost de 45% în lotul tratat *vs.* 6% în lotul de control (Tulandi) (2).

După eliberarea anexelor din aderenţe se poate realiza evaluarea corectă a afectării tubare. Diagnosticul laparoscopic trebuie să includă vizualizarea completă a cavităţii peritoneale, a fundului de sac Douglas şi ligamentele utero-sacrate, ovarele pe toată suprafaţa lor, trompele uterine, cromotubaţia (3).

O problemă care trebuie avută în vedere de toţi cei implicaţi în chirurgia reproductivă în cazul hidrosalpinxului este evaluarea cât mai exactă a aspectului mucoasei tubare, care să confirme funcţionalitatea trompei, acesta fiind cel mai important factor de prognostic. În concordanţă cu criteriile menţionate, cei mai mulţi autori propun clasificarea hidrosalpinxului în 4 stadii. Rata sarcinilor uterine este crescută în stadiile I şi II, iar rata sarcinilor ectopice este mai crescută în stadiile III şi IV (4).

Caracteristică pentru lotul studiat a fost ponderea mare a cazurilor de infertilitate tubară minimă sau moderată, pe când în cazurile cu infertilitate „mixtă" afectarea tubară a fost mai accentuată, majoritatea cazurilor fiind în stadiul III. Rezultatele stadializării sunt în concordanţă cu teoriile patogenice conform cărora organele genitale interne sunt afectate simultan prin contiguitate.

Aşa cum reiese din analiza statistică, rata sarcinilor în lotul tratat laparoscopic s-a corelat cu o serie de factori de prognostic fertil favorabil: stadiul aderenţial, stadiul tubar proximal şi distal, tipul de intervenţie utilizat în reconstrucţia tubară (în lotul studiat stadiul tubar minim - 8,26% şi moderat - 31,19% au justificat opţiunea pentru fimbrioplastie în 45,39% din cazuri, comparativ cu neosalpingostomie care a fost practicată în 21,98% din cazuri). Aceste corelaţii pozitive atestă o bună selecţie a cazurilor, dar şi posibilitatea instituirii precoce a tratamentului prin eficientizarea algoritmului diagnostic

Rata sarcinilor intrauterine în lotul tratat laparoscopic a fost 30,10%, aceste rezultate datorându-se atât conduitei active şi prompte de tratare a cazurilor cu infertilitate tubară, cât şi evitării complicaţiilor intra- şi postoperatorii. Evident, chiar şi în cazul laparoscopiei, rezultatele au depins de gradul afectării tubare. Comparativ cu datele din literatură rezultatele obţinute în studiul nostru se încadrează în ponderea generală a rezultatelor, fiind cu valoare medie pentru sarcini intrauterine (25,80%) (5). Aspectul particular care se evidenţiază: din cele 6 sarcini ectopice din lotul studiat, 4 au survenit după neosalpingostomie, aspect explicabil deoarece gradul afectării tubare era prea mare, iar pacientele nu au avut posibilitatea ca după celioscopie să se adreseze pentru fertilizare *in vitro*, aşa cum ar fi fost necesar conform protocolului terapeutic al obstrucţiei tubare distale.

CONCLUZII

Laparoscopia este metoda de elecţie în infertilitatea tubară datorită avantajelor pe care le prezintă : diagnostic corect şi complet, stadializarea leziunilor, tratament minim invaziv şi eficient al obstrucţiei tubare distale, posibilitatea verificării permeabilităţii tubare, scăderea riscului de recidivă a aderenţelor.

Corelaţia între scorul de risc pentru MTS/BIP şi gradul afectării tubare diagnosticat laparoscopic este puternică (r = 0,7711 ; p = 0,0002), ceea ce confirmă posibilitatea utilizării acestui scor ca punct de plecare pentru identificarea unei posibile cauze generatoare de infertilitate tubară.

Dintre procedurile chirurgicale „de bază", adezioliza a fost necesară în 43,26% din cazuri ; dintre procedurile de reconstrucţie tubară au predominat (26,24%) fimbrioplastiile bilaterale.

Corelaţia pozitivă între laparoscopie şi rezultatele obţinute atestă o bună selecţie a cazurilor, dar şi posibilitatea instituirii precoce a tratamentului prin optimizarea algoritmului diagnostic şi, nu în ultimul rând, rolul laparoscopiei în rezolvarea minim invazivă a acestor cazuri.

BIBLIOGRAFIE

1. Peltecu Gh. *Chirurgie laparoscopică ginecologică, principii şi tehnici*. Bucureşti : Ed. Bic All, 2001, 52.
2. Audebert A. Adhesion prevention in laparoscopy. In : Wattiez A editor. *Advanced Techniques in Operative Gynaecological Endoscopy.* Strassbourg : IRCAD/EITS, 2004, 115-125.
3. Mencaglia L, Wattiez A. *Manual of Gynaecological Laparoscopic Surgery*. Tuttlingen : EndoPress, 2003, 22.
4. Bontis J. Treatment of tubal pathology or IVF? In : Ben-Rafael Z, Creatsas G, Shoham Z editors. *Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility*. Israel : Oren Publisher Ltd, 2005, 175-179.
5. Bouquet de Jolinière J, Audebert A, Levardon M, Dubuisson JB. Neosalpingostomies et adhésiolyse. In : *Diplôme d'Endoscopie Ginecologique.* Clermont-Ferrand : Masson, 1994, 81-91.

NOUTĂŢI

CONTAMINAREA MĂNUŞILOR DE EXAMINARE ÎN TIMPUL EFECTUĂRII TRATAMENTULUI ÎN ENDODDONŢIE

Utilizarea mănuşilor de examinare în stomatologie a devenit o practică generală în primul rând pentru protecţia personalului medical. Cu toate acestea, nu s-au efectuat studii amănunţite asupra posibilităţii contaminării bacteriene a acestor mănuşi anterior utilizării, prin păstrarea cutiilor începute în cabinet sau în timpul manevrelor terapeutice. Rezultatele arată că nu există diferenţe semnificative între gradul de contaminare al mănuşilor din cutiile proaspăt deschise comparativ cu cele din cutiile aproape terminate. În schimb aplicarea digăi în scopul izolării câmpului operator determină o contaminare semnificativă (158 colonii faţă de 1,5 pe mănuşile neutilizate), care ar putea avea consecinţe asupra succesului tratamentului endodontic. De aceea autorii sugerează că schimbarea mănuşilor după izolarea câmpului operator ar trebui să devină o practică obligatorie a protocolului operator în endodonţie (Luckey JB, Barfield RD, Eleazer PD. Bacterial count comparisons on examination gloves from freshly opened boxes versus nearly empty boxes and from examination gloves before treatment versus after dental dam isolation. *J Endod* 2006 ; 32 (7) : 646-648).

Gianina Iovan

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 3

CHIRURGIE ARTICOLE ORIGINALE

DEZLIPIREA PREMATURĂ DE PLACENTĂ NORMAL INSERATĂ. CORELAŢII ETIOLOGICE, CLINICE ŞI PROGNOSTICE

V.I. Tica, L. Şerbănescu, Irina Tica
Universitatea "Ovidius" Constanţa
Facultatea de Medicină
Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă Constanţa
Clinica Obstetrică-Ginecologie I

ETIOLOGIC, CLINICAL AND PROGNOSTIC CORRELATIONS IN ABRUPTIO PLACENTAE (Abstract) : Placental abruption implies, still, a largely unknown causality and frequent unsatisfactory results. This study was designed to explore the possible correlations between some etiologic factors, the dependant clinical decisions and outcome. In a prospective cohort, we included 95 successive pregnant women (aged 15-42, 22-42 gestational weeks) with abruptio placentae necessitating cesarean section, during 2001-2005. Maternal blood pressure, premature rupture of membranes, infants' sex ratio, hematomas' volumes were correlated with the clinical outcome. There were 25 mortality cases (2 maternal and 23 fetal) and physicians performed 9 hysterectomies (2 with bilateral adnexectomy). Premature rupture of membranes was seen in 32% of the cases. Hypertension was an etiological and aggravating factor : it was reported in 70% of cases, in all the severe ones. The volume of placental hematomas was in direct concordance with the severity of the outcome. Interestingly, the majority of the patients were young and 63% of newborns were male. **Key words** : ABRUPTIO PLACENTAE, SEX RATIO, HEMATOMA, AGE, OUTCOME, HYPERTENSION

Dezlipirea prematură de placentă normal inserată (DPPNI) implică dezlipirea placentei înainte de expulzia fătului, datorată unei hemoragii produse în grosimea deciduei bazale. Terminologia bogată şi numeroasele teorii patogenice exprimă varietatea formelor clinice şi nivelul nesatisfăcător al cunoaşterii cauzelor patologiei. Faptul nu este lipsit de importanţă deoarece absenţa explicaţiei etologice şi fiziopatologice îngreunează semnificativ demersul terapeutic, în condiţiile în care DPPNI este încă responsabilă de o semnificativă morbiditate şi mortalitate materno-fetală (1).

Interesul prezentului studiu rezidă în încercarea de a evalua diverse componente etiologice şi clinice - într-o zonă populaţională determinată - în efortul de a stabili corespondenţe între acestea, consectinţele materno-fetale şi opţiunile terapeutice. Implicaţiile ar putea fi de natură clinică (profilaxie, tratament energic) dar şi medico-legală.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul, tip cohortă prospectivă, a fost efectuat în Clinica de Obstetrică şi Ginecologie a Spitalului Clinic Judeţean Constanţa, în perioada 2001-2005, pe un lot de 95 de gravide consecutive cu dezlipire prematură de placentă normal inserată care au necesitat, datorită urgenţei şi a gravităţii patologiei, extracţia fătului prin operaţie cezariană. Am luat în consideraţie numai pacientele la care a existat o confirmare a exstenţei DPPNI - intraoperatorie sau postoperatorie, prin studiul placentei. Pacientele incluse au avut vârste între 15 şi 42 ani. Dintre acestea, 24 paciente au avut vârsta sub 18 ani, 51 între 18-30 ani iar 20 paciente au fost peste 30 de ani. Vârsta gestaţională a fost cuprinsă între 22 şi 42 săptămâni de amenoree.

Au fost urmărite ponderea principalilor factori etiologici (HTA, ruperea prematură a membranelor) posibil implicaţi în producerea afecţiunii, ratele de mortalitate maternă şi fetală în cadrul lotului, repartiţia pe sexe a feţilor şi repartiţia pe mărimi a hematoamelor retroplacentare. O atenţie deosebită s-a acordat metodelor de incizie şi de anestezie folosite, precum şi cazurilor complicate de apoplexie utero-placentară (Sindrom Couvelaire) care au necesitat intervenţii chirurgicale de exereză de diverse tipuri. Detailarea analizei a implicat, încă de la proiectarea studiului, includerea într-un grup cu consecinţe grave a cazurilor de mortalitate materno-fetală precum şi a cazurilor soldate cu histerectomie de necesitate.

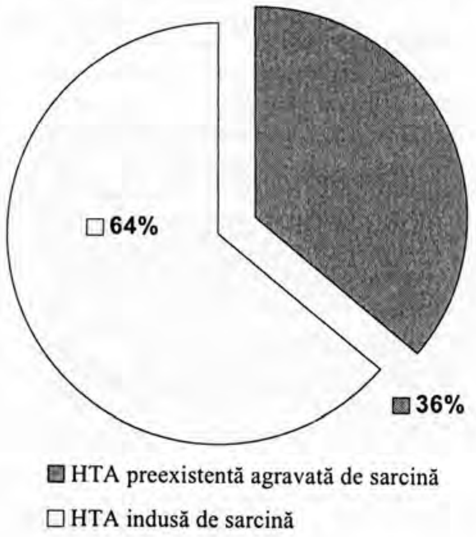


Fig. 1. Proporţia tipurilor de HTA în cadrul lotului studiat care au prezentat HTA

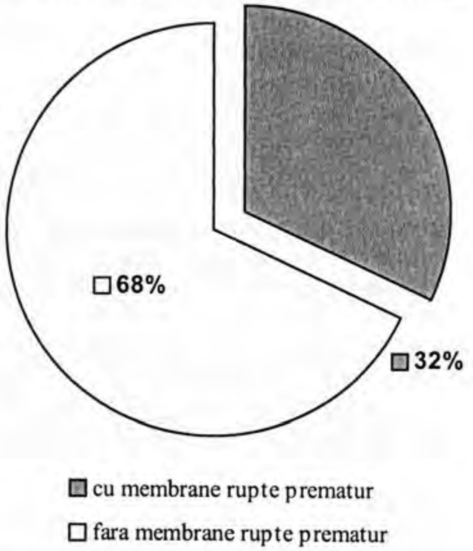


Fig. 2. Proporţia pacientelor prezentate cu ruptură prematură de membrane, dintre cele incluse în studiu

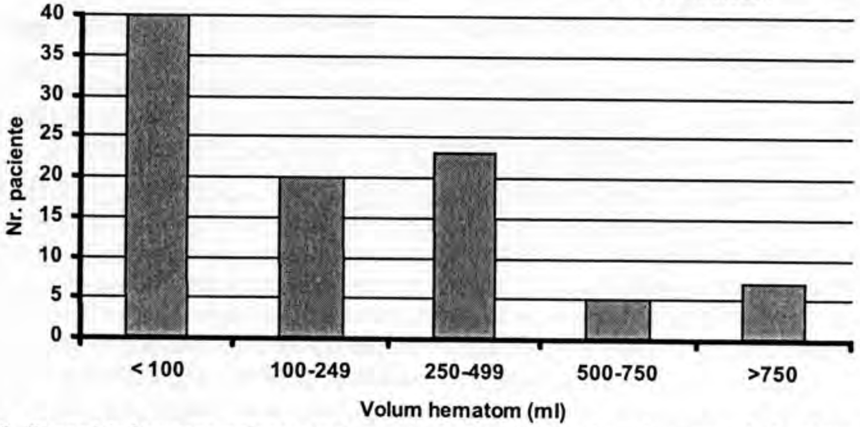


Fig. 3. Repartiţia hematoamelor retroplacentare în funcţie de volumul acestora în lotul studiat

Au fost analizate corelaţiile între diverşii factori etiologici analizaţi şi severitatea cazurilor, consecinţele materno-fetale sau extensia intervenţiilor chirurgicale.

REZULTATE

Pe lotul studiat, hipertensiunea arterială (HTA) a fost prezentă la 70% dintre paciente. Proporţional a prevalat HTA indusă de sarcină (64% din cazurile cu HTA) faţă de forma preexistentă, agravată de sarcină (36% din cazurile cu HTA) (fig. 1).

Între pacientele incluse în studiu, 32% au prezentat ruptură prematură de membrane (fig. 2).

Greutatea placentelor a variat între 260 g şi 650 g, cele mai multe (60) cântărind între 450 şi 600 g. Volumul hematomului retroplacentar a variat între 50 - 1000 ml. Repartiţia hematoamelor retroplacentare în funcţie de volumul acestora a fost după cum urmează - 40 cazuri : sub 100 ml ; 20 cazuri : 100-250 ml ; 23 cazuri : 250-500 ml ; 5 cazuri : 500-750 ml şi 7 cazuri peste 750 ml (fig. 3). Au predominat feţii de sex masculin (63% din cazuri).

S-au înregistrat 2 cazuri de mortalitate maternă (fig. 4). In ambele cazuri mamele erau hipertensive iar hematomul era de peste 750ml. Pacientele decedate au prezentat pe lângă subfuziunile sanguine la nivelul organelor genitale interne, caracteristice afecţiunii, şi numeroase zone cu subfuziuni la nivelul ficatului, rinichilor şi peritoneului parietal.

Au fost înregistrate 23 de decese fetale (fig. 5, fig. 6). In toate cazurile soldate cu mortalitate fetală, pacientele au prezentat HTA. Între aceste cazuri, 11 au corespuns unor dezlipiri cu hematom de 250-499 ml, 5 cazuri între 500-750 ml şi 7 cazuri peste 750 ml.

Majoritatea tehnicilor de incizie folosite au fost pubosubombilicale (56%), iar a tehnicilor de anestezie, anestezie generală cu intubaţie orotraheală (62%). La 9 paciente uterul nu s-a contractat la injectarea de ocitocice şi masaj manual, el continuând să sângereze difuz. Au fost efectuate, datorită acestor fenomene şi a celor de apoplexie utero-placentară, 9 histerectomii de necesitate : o histerectomie subtotală, 2 histerectomii totale fără anexectomie, 2 histerectomii totale cu anexectomie stângă şi 2 histerectomii totale cu anexectomie bilaterală (fig. 7). Anexectomiile au fost impuse de

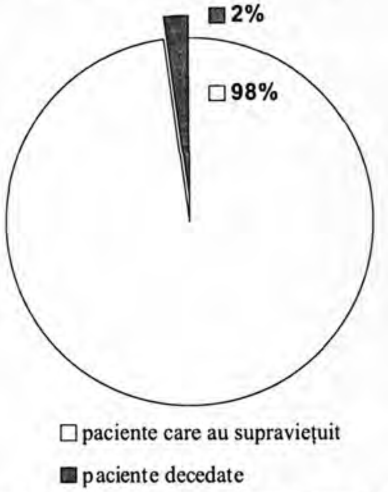


Fig. 4. Procentul de mortalitate maternă în cadrul lotului studiat

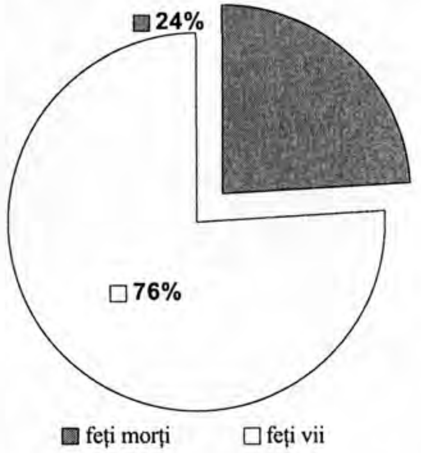


Fig. 5. Mortalitatea fetală în cadrul lotului studiat

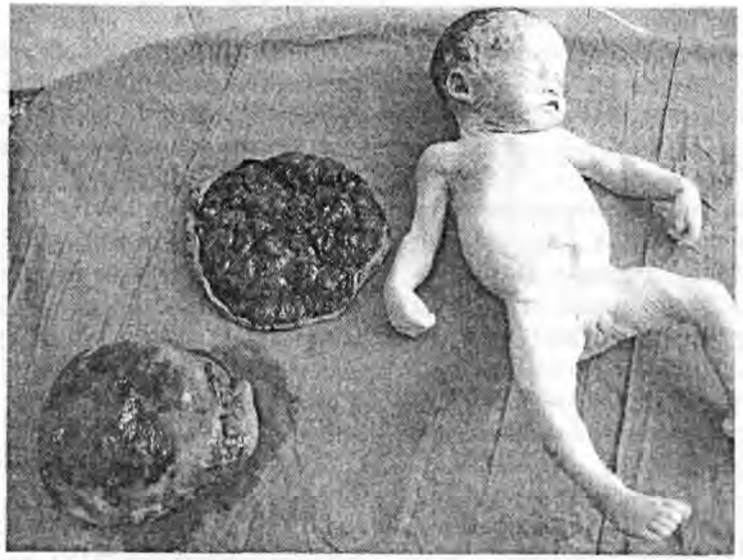


Fig. 6. Făt mort post apoplexie uteroplacentară alături de uter şi placentă

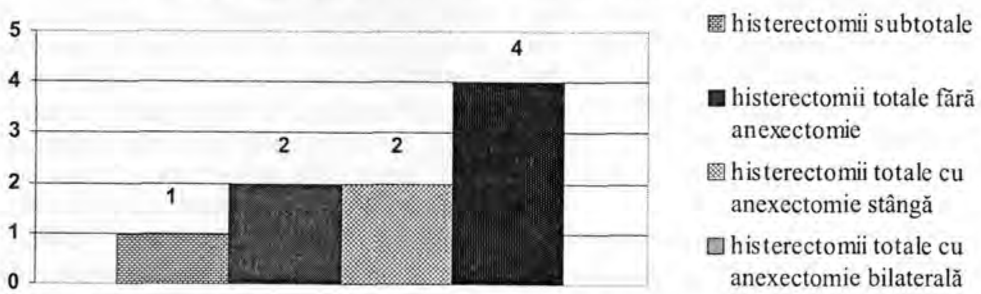


Fig 7. Tipurile de intervenţie chirurgicală care au implicat histerectomia de necesitate, în cadrul lotului studiat

prezenţa numeroaselor subfuziuni şi zone de infarctizare nivelul respectiv (corespunzător uneia sau ambelor anexe). În toate cazurile care au necesitat histerectomie mamele au prezentat HTA. În două dintre acestea hematomul a avut un volum între 500-750 ml iar în restul de 7 cazuri, hematomul a fost de peste 750ml.

DISCUŢII

Studiul prezentat nu şi-a propus să epuizeze posibilităţile de explorare ale DPPNI, nici măcar la nivel clinic. Spre exemplu, nu a fost în intenţia noastră să raportăm aici impactul altor factori posibil implicaţi în etiologia patologiei, cum ar fi fumatul, trombofilia, utilizarea de cocaină, antecedentele personale de DPPNI, urmărirea prenatală sau leiomiomul uterin (1,2). Nici efectele biologice nu au fost epuizate în protocol - unul dintre exemple ar fi dezechilibrele coagulării (3,4). Sunt în curs, pe de altă parte, studii care cercetează rolul vascularizaţiei placentare în patogenia fenomenului, conform unor ipoteze din literatură (5) dar rezultatele acestora depăşesc scopul propus în această lucrare.

DPPNI reprezintă, din păcate şi astăzi, o patologie gravă (3,6) iar rezultatele noastre sunt în concordanţă cu această aserţiune.

Faptul ca pacientele incluse în cohortă au necesitat, toate, intervenţie cezariană, ar putea să aibă semnificaţia selecţiei inerente a cazurilor de o mai mare severitate şi, deci, cu un prognostic mai puţin favorabil. Datele din literatură susţin posibilitatea existenţei altor cazuri de DPPNI, mai puţin severe, care au născut pe cale vaginală sau chiar la care hematomul retroplacentar a fost descoperit după naştere, la examenul morfologic al placentei (1). Mortalitatea maternă reprezintă cel mai grav deznodământ - şi, din păcate, raportăm 2 asemenea cazuri. Mortalitatea fetală este în limitele raportate de literatura internaţională - 25% (1,7). Desigur, o mare contribuţie a avut-o prematuritatea (3), deşi studiul nostru nu şi-a propus să analizeze acest parametru. Al treilea criteriu de gravitate considerat, histerectomia de necesitate, este de asemenea raportat în literatură (1,2,3) şi a avut o incidenţă destul de ridicată în lotul studiat. Intervenţiile excizionale au fost impuse de hemoragia prin lipsa contractării uterine, la rândul ei determinată, probabil, de infiltraţiile extinse hematice în miometru. Anexetomia a fost impusă în acele cazuri în care echipa operatorie a identificat la respectivul nivel numeroase subfuziuni şi zone de infarctizare. Intervenţiile au fost, şi în aceste cazuri, cât mai conservative posibil (păstrarea anexei indemne), ţinând cont de vârstele tinere ale pacientelor.

HTA, atât în forma esenţială, cât şi în cea indusă de sarcină, rămâne principalul factor etiologic implicat în producerea DPPNI (1,8) iar studiul nostru confirmă acest fapt prin proporţia mare de asociere a celor două patologii. Mai mult, HTA pare a fi un semnificativ factor de gravitate - toate cazurile de mortalitate maternă sau fetală au apărut la paciente hipertensive.

Ruperea prematură a membranelor este un alt factor etiologic implicat în producerea DDPNI (9, 10), întâlnit şi în cadrul studiului nostru la aproximativ o treime dintre paciente.

În literatura de specialitate se consideră că DPPNI apare mai frecvent la primigestele primipare sub 18 ani sau la multigestele multipare peste 30 de ani (1,3). Rezultatele studiului nostru nu sunt în concordanţă cu aceste date. Mai mult de jumătate dintre paciente au fost în iontervalul 18-30 ani şi peste I' au avut vârste sub 30 ani. Chiar ţi cele mai grave situaţii, soldate cu deces matern au fost raportate la paciente tinere (26 şi, respectiv, 27 ani). Este greu de comentat proporţia mai mare a femeilor cu DPPNI însărcinate cu feţi de sex masculin (aproximativ 2/3 din totalul feţilor).

Numărul mare de anestezii generale şi incizii pubosubombilicale vin să confirme faptul că DPPNI reprezintă o mare urgenţă medico-chirurgicală.

Placentele au fost, morfologic, în concordanţă cu opiniile altor autori (5). Studiul nostru pare a fi în favoarea unei relaţii directe între mărimea hematomului retroplacentar şi prognosticul materno-fetal. Astfel, în ambele cazuri de mortalitate maternă hematomul a avut volumul maxim din studiul nostru - peste 750 ml. Şi în cadrul cazurilor soldate cu deces fetal toate hematoamele au fost peste 250 ml iar între aceste cazuri se regăsesc şi toate situaţiile în care hematoamele au fost peste 500 ml - cele 12 cazuri descrise mai sus : 5 între 500-750 ml şi 7 cazuri peste 750 ml. De asemenea, şi cazurile în care a fost necesară histerecomia au implicat hematoame de peste 500 ml. Pe de altă parte, aceste cazuri au inclus toate situaţiile cu hematoame peste 750 ml.

CONCLUZII

Studiul nostru, care a selectionat prin protocol cazurile probabil mai grave la care a fost impusă extracţia fătului prin operaţie cezariană de urgenţă, relevă implicarea HTA ca principal factor etiologic şi de gravitate în DPPNI. În lotul descris există o proporţie relativ mare de deznodământ nefavorabil: mortalitate materno-fetală sau histerectomie de necesitate, uneori asociată cu anexectomie bilaterală - deci cu menopauză indusă chirurgical. Analiza noastră este în favoarea asocierii DPPNI cu ruptura prematură de membrane şi a creşterii direct proporţionale a gravităţii cazurilor în relaţie cu mărimea hematomului retroplacentar. Alte două particularităţi ale rezultatelor obţinute sunt incidenţa sensibil mai mare a DPPNI la femeile însărcinate cu feţi de sex masculin şi la pacientele tinere.

BIBLIOGRAFIE

1. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ et al. *Williams Obstetrics*. 21th ed. New York: 2001.
2. Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V: How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 101 (1): 6-14.
3. Vârtej P. Apoplexia uteroplacentară. In: Munteanu I. *Tratat de obstetrică*. Bucureşti: Ed. Academiei Române, 2000.
4. Bonnar J, Mc Nicol G.P., Douglas AS. The behavior of the coagulation and fibrinolytic mechanism in abruptio placentae. *J Obstet Gynecol Br Commonw* 1969; 76: 799.
5. Pricop M. *Placenta – repere morfologice şi funcţionale*. Iaşi: Ed. Junimea, 1993.
6. Malinas Y. Le décollement placentaire: une menace mortelle. *Le Quotidien du Médecin* 1991; 4707: 19-20.
7. Raymond EG, Mills JL. Placental abruption. Maternal risk factors and associated fetal conditions. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72 (8): 633-639.
8. Misra DP, Ananth CV. Risk factor profiles of placental abruption in first and second pregnancies: heterogeneous etiologies. *J Clin Epidemiol* 1999; 52 (5): 453-461.
9. Gonen R, Hannah ME, Milligan SE. Does prolonged preterm premature rupture of the membranes predispose to abruptio placentae. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 347.
10. Williams MA, Liebermann E, Mittemdorf R, Monson RR, Schoenbaum SC. Risck factors for abruptio placentae. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 965.

NOUTĂŢI

EVOLUŢIA MOLECULARĂ A TULPINILOR DE *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* PRODUCĂTOARE DE METALO-BETA-LACTAMAZE, ÎNTR-O INFECŢIE NOSOCOMIALĂ CU GRAD ÎNALT DE ENDEMICITATE

Un spital din Italia menţiona încă din anul 2000 o izbucnire epidemică produsă de o tulpină de *Pseudomonas aeruginosa* producătoare de o metalo-beta-lactamază (MBL) tip VIM. Autorii prezentului studiu au caracterizat prin metode moleculare 128 de izolate rezistente la carbapeneme (dintre care 98 de izolate VIM-pozitive), colectate în perioada 2000-2002, pentru a urmări diseminarea MBL în acelaşi spital din Italia. Genotiparea enzimelor izolate de la tulpinile în lucru a indicat prezenţa MBL tip VIM-1 şi VIM-2. Au fost detectate tulpini circulante în 1990 de *Pseudomonas aeruginosa*, VIM-negative cu clonă VIM-1 pozitivă. La tulpinile VIM-2 pozitive, gena MBL este situată in integronul In71. Studiul retrospectiv nu a demonstrat prezenţa tulpinilor VIM-producătoare mai devreme de anul 1997 (Lagatolla C, Edalucci E, Dolzani L et al. Molecular evolution of metallo-ß-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in a nosocomial setting of high-level endemicity. *J Clin Microbiol* 2006; 44 (7): 2348-2353).

Cristina Tuchiluş

CHIRURGIE **CAZURI CLINICE**

SEPTAL MYOMECTOMY AND CORONARY ARTERY BYPASS IN ONE CASE OF HYPERTROPHIC OBSTRUCTIVE CARDIOMYOPATHY

L. Stoica[1], T. Georgescu[2], E. Bitere[1], Sînziana Patrulea[1], Gabriela Omete[2]
"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
School of Medicine
Cardiology Center
1 Department of Cardiovascular Surgery
2 Department of Cardiology

SEPTAL MYOMECTOMY AND CORONARY ARTERY BYPASS IN ONE CASE OF HYPERTROPHIC OBSTRUCTIVE CARDIOMYOPATHY (Abstract): Surgery of the hypertrophic cardiomyopathy remains controversial. The safest procedure and the simplest procedure is the mitral valve replacement. Septal myomectomy is difficult because of the poor surgical exposure and complications: incomplete resection, complete heart block, ventricular septal defect. **Case presentation**: A 56 years old man with hypertrophic cardiomyopathy, double coronary stenosis and grade II mitral regurgitation by systolic anterior motion was long time stable under treatment with b-blockers. He developed angina and the circumflex and the left anterior descending arteries were stented. Re-stenosis developed in the left anterior descending stent and the patient was referred to surgery. The intraventricular gradient was 80mmHg and the maximal septal thickness 28 mm. He was successfully treated by septal myomectomy and bypass on the left anterior descending artery with the left internal thoracic artery. Perioperative transesophageal echography was used to establish the limits of the surgical resection and to control the remnant gradient. The patient is asymptomatic 6 months after the procedure, he has a 30 mmHg remnant gradient and a grade I mitral regurgitation. **Conclusion**: Septal myomectomy is a safe alternative to mitral valve replacement for hypertrophic cardiomyopathy. This procedure must be guided by perioperative transesophageal echography to avoid incomplete resection. **Key words**: SEPTAL MYOMECTOMY, HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY, TRANSESOPHAGEAL ECHOGRAPHY

The treatment of the obstructive hypertrophic cardiomyopathy (OHCM) remains controversial. β-blockers or verapamil could be efficient. Septal alcoholization or pacing are non-surgical alternatives. The left ventricular outflow tract obstruction (LVOTO) is the result of the midventricular hypertrophy and of the systolic anterior motion (SAM) of the anterior mitral valve (MV) leaflet. The systolic blood flow is rerouted by the midventricular hypertrophy on the MV direction and provokes the SAM. The LVOTO is a dynamic process favorized by the anterior displacement of the mitral subvalvular apparatus (the insertion of the anterior papillary muscle reach the apex) and by enlarged mitral leaflets (1). The understanding of the physiopathology of the OHCM contributed to the evolution of the surgical methods. The first surgical treatment was the MV replacement. Morrow introduced the septal myomectomy in 1978 (2). The extended myomectomy on the ventricular apex and the release of the papillary muscles was introduced by Messmer in 1994 (3), and a combined method plus anterior

MV plication was published in 2005 (4). A particularly case is the anomalous papillary muscle insertion directly into the anterior mitral leaflet when the septal myomectomy is not indicated and the standard treatment is the MV replacement (5).

The safest and the simplest surgical procedure is the MV replacement, but it has the disadvantages of a mechanical prosthesis. Septal myomectomy is difficult because of the poor surgical exposure, imprecision in the amount of the septum to remove, abnormalities of the MV and complications: incomplete resection, complete heart block, ventricular septal defect.

CASE PRESENTATION

A 56 years old man was diagnosed in 1996 with OHCM and treated with β-blockers. In January 2005 he developed angina and lesions on the circumflex and left anterior descending (LAD) arteries were dilated and stented. Four months after the procedure he developed restenosis in the LAD stent which was redilated. The result was a 75% persistent stenosis. The patient had instable angina on maximal medical treatment and a grade II mitral regurgitation by complete systolic anterior motion (SAM). The posterior mitral annulus was calcified. The patient was referred to surgery and treated by septal myomectomy and bypass on the LAD artery with the left internal thoracic artery (LITA).

Perioperative transesophageal echography (TEE) was used to establish the limits of the surgical resection and to control the remnant gradient. The intraventricular gradient was 80 mmHg. The septal hypertrophy started and finished at 10 mm and respectively 40 mm below the aortic annulus. The maximal septal width was 28 mm. A complete SAM provoked the contact of the anterior MV leaflet with the ventricular septum in systole. The papillary muscles were normally inserted (by chords) on the MV free margin.

The initially surgical plan was to bypass the LAD with LITA, to make a septal resection and eventually to replace the MV with a mechanical prosthetic valve to be sure to eliminate a remnant gradient.

After harvesting the skeletonized LITA, a classical extracorporeal circulation was established with two venous cannulas and an aortic one. The myocardial protection was made by antegrad and retrograd cardioplegia with cool hyperpotasemic blood, initially 1000ml and 400ml repeated each 20 minutes, and left venting. The LAD bypass was made first. An oblique transversal aortotomy was made at the level of the sinotubular junction. The septum was explored through the aortic valve by gently retracting the aortic cusps with deep and narrow retractors. The septum protruded into the left ventricular cavity and we found a white endocardial area corresponding to the contact zone with the anterior leaflet of the MV in SAM. The chords were normally inserted. The septal bulge was pushed away by the weight of the right ventricle and stay sutures were use to expose it. A piece of 10 mm widely and 25 mm highly septal muscle was resected with the scalpel, focused on the white endocardial septal area. The aortotomy was closed and the MV was explored by a left atriotomy. The valve was completely normal except a small posterior annulus calcification and there was no mitral regurgitation at the test with saline serum. We decide to preserve the MV and to measure the remnant gradient. After declamping, the extracorporeal circulation was stopped with the cannulas left in place and the gradient was measured by transesophagel echography after a dobutamine bolus. The initially 80 mmHg intraventricular gradient was reduced to 40 mmHg and we decide to make a supplementary resection. The heart was arrested again and supplementary resection was done with a rongeur because technically was more difficult to grasp and resect a single piece of septum. The final remnant gradient was 30 mmHg which is accepted as satisfactory by the authors (4). Postoperative the patient recovered well and the angina disappeared. Echography found a stable intraventricular gradient, a normal aortic valve, a grade I mitral regurgitation provoked by a remnant SAM which interested just a limited portion of the anterior mitral leaflet (fig. 2), and no septal defect. A left heart block was installed. The patient is asymptomatic at 6 months postoperatively.

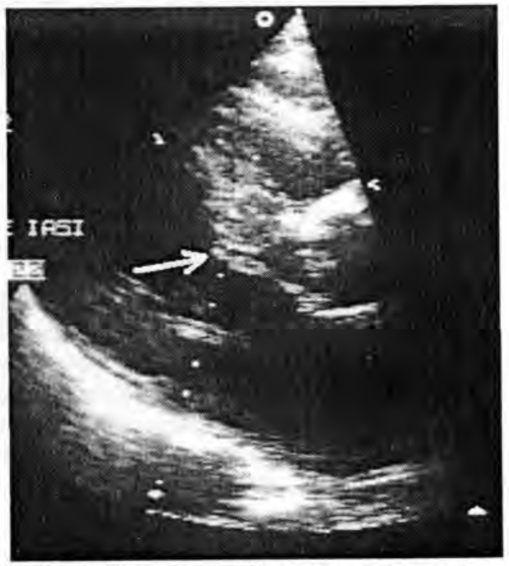


Fig. 1. The echographic preoperative aspect. White arrow: the septal bulge in the left ventricular outflow tract

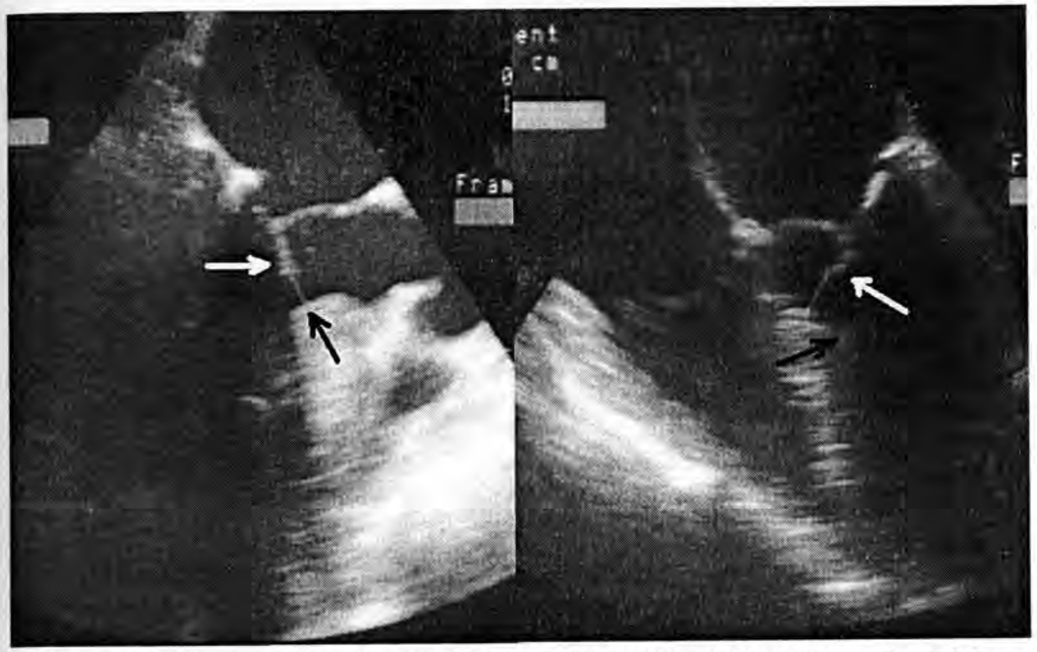


Fig. 2. Postoperative echographic aspect after the first resection (left) and the supplementary resection (right). White arrow: remnant systolic anterior motion of the anterior mitral leaflet responsive for a grade I mitral regurgitation; Black arrow: the septal bulge resection

DISSCUSIONS

Septal alcoholization is a non-surgical method to treat CMHO. Alcohol is injected in a septal artery and provokes the necrosis of the septal muscle. This procedure is possible only for big septal arteries which supply the hypertrophic septal bulge and the result depends of the septal collaterals. In our case the proximal septal arteries were obstructed by stents and the alcoholization was technically unfeasible. Surgery of the

CMHO evolved from the MV replacement to the extended septal myomectomy and associated MV plasty. In our experience septal resection gives a good result if a complete resection is done. There are some principles to respect in CMHO surgery:

1. the per operative TEE is essential to exactly map the limits of the surgical resection for septal myomectomy ;
2. the septal width and the exactly distance between the aortic annulus and the proximal and distal limit of the mid ventricular bulge must be measured before arresting the heart and these measurements are strictly respected on the empty heart to avoid incomplete resection or ventricular septal defect ;
3. the resection should be also carried to the apex and release of the papillary muscle insertion should be done because a limited subaortic resection do not relieve the LVOTO ;
4. the resection must be complete at the first time because re-exposure and re-resection are difficult ;
5. the result must be controlled by TEE after the withdrawal of the bypass but before the removal of the cannulas, under dobutamine bolus ;
6. supplementary resection under cardiopulmonary bypass should be done for persistent gradient greater than 30 mmHg (4) and in our case was an effective procedure.

CONCLUSION

Septal myomectomy is a safe alternative to MV replacement. This procedure must be guided by perioperative TEE to avoid incomplete resection.

REFERENCES

1. Sherrid MV, Chaudhry FA, Swistel DG. Obstructive hypertrophic cardiomyopathy : echocardiography, pathophysiology, and the continuing evolution of surgery for obstruction. *Ann Thorac Surg* 2003 ; 75 (2) : 620-632.
2. Morrow AG. Hypertrophic subaortic stenosis. Operative methods utilized to relieve left ventricular outflow obstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978 ; 76 (4) : 423-430.
3. Messmer BJ. Extended myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 1994 ; 58 (2) : 575-577.
4. Balaram SK, Sherrid MV, Derose JJ Jr, Hillel Z, Winson G, Swistel DG. Beyond extended myectomy for hypertrophic cardiomyopathy : the resection-plication-release (RPR) repair. *Ann Thorac Surg* 2005 ; 80 (1) : 217-223.
5. Maron BJ, Nishimura RA, Danielson GK. Pitfalls in clinical recognition and a novel operative approach for hypertrophic cardiomyopathy with severe outflow obstruction due to anomalous papillary muscle. *Circulation* 1998 ; 98 (23) : 2505-2508.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 2

CHIRURGIE **CAZURI CLINICE**

PSEUDOTUMORA CECALĂ DE CAUZĂ RARĂ

A. Grigorovici[1,2], **C. Velicescu**[1], **L. Radu**[1], **M. Costache**[1], **L.P. Lefter**[1,2], **Cr. Dragomir**[1,2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica a III-a Chirurgicală
Spitalul Universitar "Sf. Spiridon" Iaşi
2 Centrul de Cercetare în Chirurgia Oncologică

RARE CAECAL PSEUDOTUMOURS (Abstract): Among the rarely caecal pseudotumours are those caused by a coagulation disorder. The clinical course of caecal pseudotumours is highly variable. Most patients are diagnosed with acute appendicitis, but the real diagnosis is confirmed after laboratory investigation and hystopathological exam. Our patient presented the symptoms of an inferior digestive bleeding. The persistence of the clinical symptoms and the haematological degradation determined the surgical intervention. Intraoperative were found two caecal tumours. The hystological exam, biochemical and haematological analysis worked up the final diagnosis: a caecal pseudotumour in the context of Antithrombin III deficiency. **Key words**: AT III DEFFICENCY, CECAL PSEUDOTUMOUR, INFERIOR DIGESTIVE BLEEDING

La nivelul cecului există o mare varietate de tumori. Printre cele mai rare se pot cita tumorile sistemului neuroendocrin, tumorile vasculare, tumorile inflamatorii cauzate de microorganisme (1) şi pseudotumorile datorate diverselor tulburări de coagulare. Diagnosticul preoperator al acestor tumori este greu de realizat. Diagnosticul de certitudine este adesea o surpriză intraoperatorie, ce este confirmată de investigaţiile ulterioare (de laborator şi examenele histopatologice). Este foarte important de a stabili natura tumorii pentru conduita terapeutică postoperatorie ulterioară.

PREZENTAREA CAZULUI

Pacientul H.B. de sex M., în vârstă de 24 ani, din mediul urban, care se internează în urgenţă în Clinica a III-a Chirurgie Spitalul " Sf. Spiridon " pentru dureri în fosa iliacă dreaptă şi melenă.

Din anamneza efectuată în urgenţă reţinem ca antecedente personale patologice doar sindromul vertiginos pe care l-a prezentat pacientul în urmă cu 2 luni şi pentru care urma tratament cu Torecan (Tyetilperazinum) 2 tablete/zi, Piracetam (Piracetamum) 1 fiolă/zi, Superprednol (Dexamethasonum) 2 fiole/săptămână.

Antecedentele heredocolaterale ale pacientului au fost nesemnificative. Pacientul declară că nu consumă alcool, dar este consumator ocazional de cafea şi fumător (15 ţigarete zilnic).

Ca istoric al debutului bolii menţionăm că bolnavul a prezentat 2 scaune melenice şi o lipotimie la domiciliu în urmă cu două zile, acesta fiind motivul pentru care s-a prezentat şi la unitatea de primire urgenţe.

La examenul clinic general pacientul prezenta o stare generală bună, o uşoară tahicardie (102 bătăi/minut), TA= 95/50 mmHg iar la palparea abdomenului, pacientul acuza dureri abdominale în jumătatea inferioară a hemiabdomenului drept, cu maxim de intensitate în fosa iliacă dreaptă. La examenul rectal digital s-a evidenţiat o ampulă rectală cu resturi de melenă veche, cu pereţi normali, fără sensibilitate în fundul de sac Douglas. EDS (endoscopia digestivă superioară) nu a evidenţiat leziuni de sângerare până în porţiunea a treia a duodenului, iar examenul hematologic evidenţiază valori la limita inferioară ale hemoglobinei şi hematocritului.

În aceste condiţii, *diagnosticul clinic prezumtiv* este de : sindrom dureros abdominal (fosa iliacă dreaptă), HDI (hemoragie digestivă inferioară).

Pentru că starea pacientului se agravează, acesta având tendinţă la lipotimie, tahicardie (130 bătăi/minut), hipotensiune arterială (80/40 mmHg), respectiv hemoleucograma este în scădere şi apar dezechilibre hidro-electrolitice se decide intervenţia chirurgicală de urgenţă. La pătrunderea în cavitatea peritoneală se evidenţiază apendicele de aspect normal, iar la nivelul cecului se constată 2 formaţiuni tumorale cu diametrul de aproximativ 1 cm, situate în peretele cecului, de culoare roşie-violacee, în jurul lor existând sufuziuni sanguine. Colonul ascendent este foarte scurt (cecul fiind foarte mult ascensionat). La nivelul mezocolonului se decelează multiple adenopatii cu diametrul cuprins între 0,5 şi 1 cm. Se practică hemicolectomia dreaptă cu ileo-transverso-anastomoză termino-terminală.

Diagnosticul pozitiv intraoperator este de : tumoră de cec hemoragică. Evoluţia postoperatorie a bolnavului a fost favorabilă. Rezultatul histopatologic al tumorii cecale relevă fragmente colonice cu zone întinse de ulceraţie şi necroză hemoragică totală a mucoasei, iar submucoasa este edemaţiată cu numeroase vase de tip venos, trombozate. La nivelul musculareі se constată edem difuz şi microhemoragii. Procesul este însoţit de inflamaţie polimorfă localizată în special la nivelul mucoasei şi submucoasei. Apendicele fără modificări. Zece ganglioni limfatici cu stază limfatică, fără aspecte tumorale. Astfel, atât diagnosticul histopatologic cât şi aspectul intraoperator ne sugerează o afecţiune hematologică prin defect de coagulare.

Explorările paraclinice hematologice - Proteina S, Proteina C, Antitrombina III (AT III) - certifică diagnosticul de deficit de AT III, sindrom de hipercoagulabilitate, cu o structură cardiacă normală fără sursă de emboli. Pacientul este monitorizat permanent iar la 6 luni de tratament cu Plavix indicii hematologici se normalizează.

Diagnosticul final poate fi conturat astfel : deficit de AT III, tumoră cecală hemoragică, HDI şi anemie secundară

DISCUŢII

Clasic, se consideră că, deficienţa de AT III este asociată cu un risc crescut de tromboembolism venos : tromboza venoasă profundă, embolism pulmonar ca şi fenomene trombotice cu alte localizări : tromboza venoasă cerebrală, tromboza venoasă mezenterică (2). În cazul prezentat, *particularitatea esenţială* o reprezintă de departe localizarea zonei de tromboză : peretele cecal.

Trombozele arteriale sunt extrem de rare. Deficienţa de AT III se transmite autozomal dominant (3). Frecvenţa acestei deficienţe în populaţia normală este mică (0,02%) iar la subiecţii cu un istoric de tromboze venoase, 1-4% (în funcţie de grupul de pacienţi selectat). Primul episod trombotic (4) apare între 20-30 ani şi aproape 85% din pacienţii cu o vârstă peste 50 ani au cel puţin un fenomen trombotic (5). Probabilitatea ca un bolnav cu deficit de AT III sub 45 ani să facă o tromboză pe parcursul vieţii este de 62% (5).

Subiecţii heterozigoţi au un nivel AT III de 50-60% din valoarea normală. În cazul antitrombinei III, Societatea Internaţională de Tromboză şi Hemostază a adoptat următoarea clasificare a deficienţelor congenitale (6) :

- tipul I, tipul clasic, un defect cantitativ caracterizat printr-o scădere paralelă a activităţii şi a antigenului AT III ;
- tipul II, un defect funcţional cu o activitate de cofactor heparinic redusă dar o concentraţie a antigenului normală sau subnormală. Pentru acest tip au fost recunoscute 3 subtipuri.

Deficitele dobândite de AT III au fost raportate (6) în următoarele situaţii : sindrom nefrotic ; insuficienţe hepatocelulare ; coagulare intravasculară diseminată sau tromboze extinse ; tratamente cu heparină ; chimioterapie cu asparaginază.

CONCLUZII

Cazul prezentat ilustrează valoarea examenului histopatologic dar şi a examenelor hematologice complete în precizarea unui diagnostic de certitudine al unei pseudotumori cecale, cât şi în stabilirea unei conduite terapeutice ulterioare.

BIBLIOGRAFIE

1. Molnar T, Nagy A, Ligeti E, Gyulai C, Marton J, Nagy F. Abdominal actinomycosis presenting as a malignant tumor - report of a case and review of the literature. *Orv Hetil* 1999 ; 140 (44) : 2453-2456.
2. Balthazar EJ, Gollapudi P. Septic thrombophlebitis of the mesenteric and portal veins : CT imaging. *J Computer Assisted Tomography* 2000 ; 24 (5) : 755-769.
3. Bertina RM. Molecular risk factors for thrombosis. *Thromb Haemost* 1999 ; 82 (2) : 601-609.
4. Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med* 1997 ; 336 (21) : 1506-1511.
5. Tait RC, Walker ID, Perry DJ et al. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *Br J Haematol* 1994 ; 73 (1) : 87-93.
6. Bayston TA, Lane DA. Antithrombin : molecular basis of deficiency., *Thromb Haemost* 1997 ; 78 (1) : 339-343.

NOUTĂŢI

EVALUAREA ŞI TRATAMENTUL STATURII MICI LA COPII CU BOALĂ RENALĂ CRONICĂ

Insuficienţa creşterii este o problemă clinică importantă la copii cu boală renală cronică (CKD) şi se asociază cu o importantă rată de morbiditate şi mortalitate. Sunt mai mulţi factori care concură la afectarea creşterii staturale la aceşti copii, incuzând deficienţe ale axei hormo de creştere (GH) - factor de creştere insulin-like-I (IGF-I), malnutriţia, acidoza, şi osteodistrofia renală. Îngrijirea insuficienţei de creştere la copiii cu CKD este complicată de prezenţa altor complicaţii legate de boala de baze şi care necesită intervenţii medicale. În ciuda doveditei eficienţe şi siguranţe a utilizării GH la acestaă populaţie, unii practicieni saupărinţi ai copiilor, au manifestat reticenţă în administrarea terapiei cu GH, legată de necesitatea injecţiilor zilnice, a întârzierii transplantului renal. Atenţia suboptimală acordată îngrijirii deficienţelor de creştere ar putea explica lipsa din ghidurile clinice de îngrijire a CKD a indicaţiilor de evaluare şi tratament pentru insuficienţa de creştere la aceşti copii. Acestă trecere în revistă a insufienţei de creştere la copiii cu CKD conchide că membrii comitetului de consens trebuie să elaboreze un algoritm compus din paşii cei mai adecvaţi pentru a asigura o îmbunătăţire a creşterii şi, implicit, a prognosticului vital la copiii cu CKD (Mahan JD, Warady BA and Consensus Committee. Assessment and treatment of short stature in pediatric patients with chronic kidney disease : a consensus statement. *Pediatr Nephrol* 2006 ; 7 : 917-930).

Mihaela Munteanu

METASTAZĂ PANCREATICĂ UNICĂ DE LA UN CARCINOM RENAL CU CELULE CLARE
PREZENTARE DE CAZ

Camelia Bar[1], D. Negru[1], Corina Ursulescu[1], Felicia Crumpei[2], Şt. Georgescu[3]
Spitalul "Sf. Spiridon" Iaşi
1 Clinica Radiologică "Prof. Dr. Gh. Chişleag"
2 Clinica I Chirurgie, Serviciul de Radiologie
3 Clinica I Chirurgie

PANCREATIC METASTASIES. A CASE REPORT - SOLITARY PANCREATIC METASTASIS FROM A CLEAR CELL RENAL CELL CARCINOMA (Abstract): Three years after right nephrectomy for stage II (T_2N_0) clear cell carcinoma, a 51-year old man presented with upper digestive tract bleeding. Endoscopic examination revealed a duodenal mass. Imaging modalities showed the lesion in the head of the pancreas, with duodenal wall invasion, and raise the question of a pancreatic metastasis. The anatomopathology result of the resection specimen confirms the imaging diagnosis. **Key words**: RENAL CARCINOMA, PANCREATIC METASTASES

Metastazele pancreatice sunt rare, descoperite în general la pacienţi cu tumori maligne în stadii avansate. O mare varietate de tumori primare nonlimfomatoase pot metastaza în pancreas; cele mai fecvente surse raportate sunt cancerele de plamân, glandă mamară, rinichi, tract gastro-intestinal şi tiroidă, melanomul malign, carcinomul hepatocelular şi osteosarcomul (1,2).

Datorită creşterii lor lente (3,4), majoritatea pacienţilor nu prezintă simptome organ-specifice atunci când metastazele sunt detectate incidental imagistic, cu ocazia examenelor de control periodic. Pacienţii simptomatici se pot prezenta cu: scădere în greutate, durere abdominală, lombalgie, semne de insuficienţă pancreatică endocrină sau exocrină, icter sclero-tegumentar, hemoragie gastro-intestinală, semne de obstrucţie înaltă a tractului digestiv; metastazele pancreatice pot invada direct epiteliul ductal pancreatic şi astfel pot mima clinic adenocarcinomul primar pancreatic sau, foarte rar, pot induce o pancreatită acută (4,5).

Metastazele cancerului renal sunt cel mai frecvent localizate la nivel pulmonar, hepatic sau osos (6). Leziunile secundare pancreatice par a surveni pe cale limfatică, dar şi calea hematogenă e un mod posibil de propagare (7). Ele sunt excepţional întâlnite, majoritatea fiind solitare, metacrone cu tumora primară (apariţia lor a fost raportată până la 16,5 ani după nefrectomie). Nu au predilecţie pentru o anumită regiune a pancreasului (1,2,3,6). Aspectul cel mai frecvent întâlnit este acela al unei mase unice, cu tendinţă la a prezenta dimensiuni mari la momentul descoperirii, formă rotundă sau ovalară, relativ bine circumscrisă; pot apare compresiunea sau obstrucţia căii biliare principale sau a canalului Wirsung, simulând o tumoră primară de pancreas. Caracterul hipervascular al acestor noduli orientează de la început diagnosticul imagistic spre o metastază de la un carcinom renal (7,8).

PREZENTARE DE CAZ

Vă prezentăm cazul unui pacient (M.G.) în vârstă de 51 de ani, cu nefrectomie dreaptă efectuată în urmă cu 3 ani pentru un carcinom renal cu celule clare stadiul II (T_2N_0), care este internat în urgenţă în aprilie 2006 pentru un episod de hemoragie digestivă superioară (hematemeză şi melenă). Endoscopia pune în evidenţă o formaţiune tumorală friabilă situată la nivelul papilei duodenale. Examenele clinic şi biologic - anemie severă; fără semne de colestază.

Ecografia abdominală relevă prezenţa unei formaţiuni voluminoase, cu ecostructură mixtă (predominant solidă, hipoecogenă, dar cu zone transonice, lichidiene, situate central), localizată în regiunea pancreasului cefalic (fig. 1). Masa exercită efect de masă asupra venei cave inferioare şi aortei (fig. 2a). La polul superior al formaţiunii se identifică pancreasul corporeo-caudal, canalul Wirsung fiind dilatat la acest nivel (fig. 2b). Căile biliare prezintă dimensiuni normale.

Tranzitul baritat eso-gastro-duodenal pune în evidenţă un cadru duodenal lărgit şi multiple lacune marginale, unele cu con-

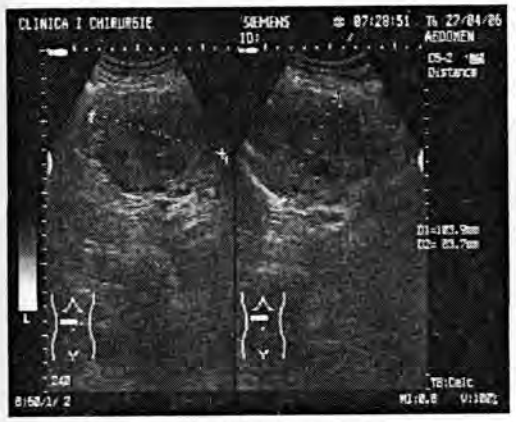


Fig. 1. Ecografie 2D în scală gri; secţiuni transversale în epigastru

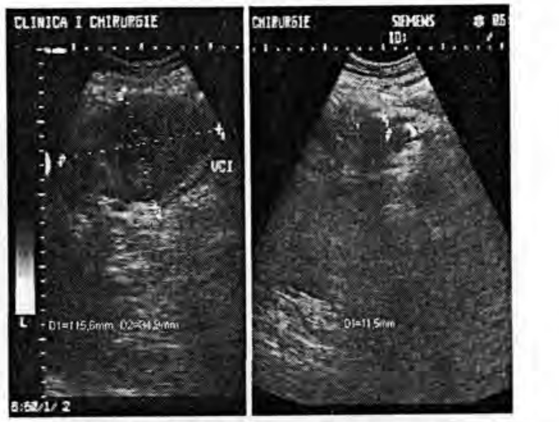


Fig. 2. Ecografie 2D în scală gri; a. secţiune sagitală; formaţiunea determină efect de masă asupra VCI; b. secţiune transversală în epigastru; canal Wirsung dilatat corporeo-caudal

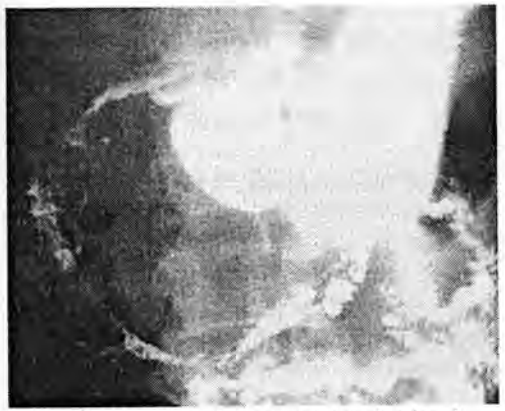


Fig. 3. Tranzit baritat eso-gastro-duodenal - radiografie centrată pe cadrul duodenal

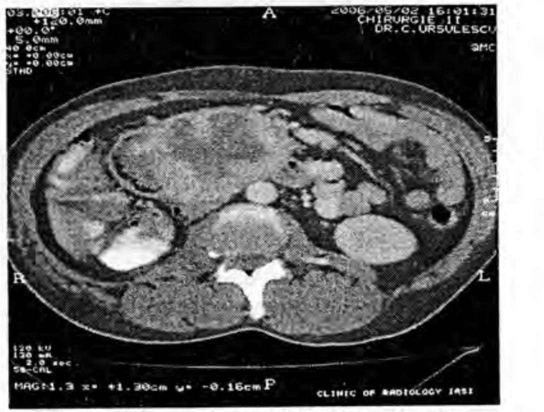


Fig. 4. CT - secţiune axială prin epigastru, după administrarea s.c. i.v.

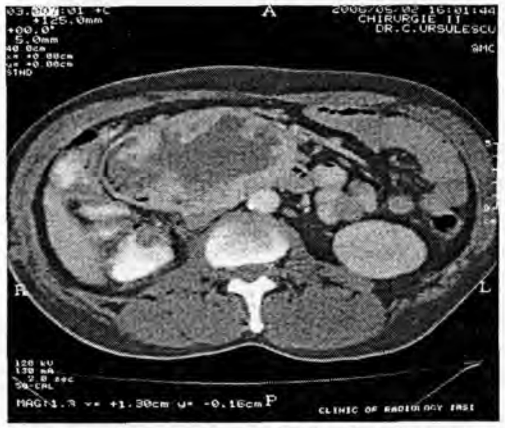


Fig. 5. CT - secţiune axială prin epigastru, după administrarea s.c. i.v.

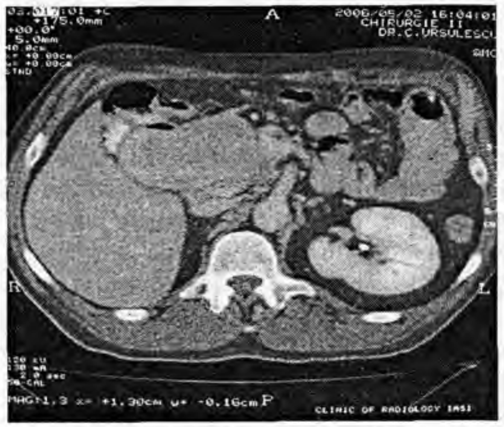


Fig. 6. CT - secţiune axiala prin polul superior al formaţiunii ; tromboză parţială a venei mezenterice superioare

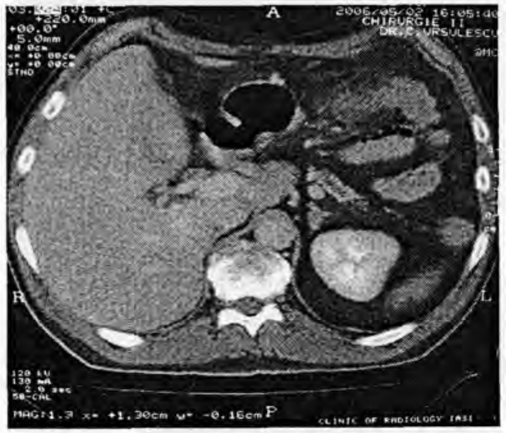


Fig. 7. CT - secţiune axiala cranial de leziune ; dilataţia canalului Wirsung la nivelul pancreasului caudal

tur polilobat, situate la nivelul duodenului II, cu îngustarea neregulată a lumenului digestiv (fig. 3).

Examinarea computer tomografică (CT) efectuată certifică prezenţa masei solide anterior de vasele mari abdominale, în regiunea pancreasului cefalic, cu fixare intensă în periferie a substanţei de contrast iodate administrate intravenos (s.c. i.v.) ; în centrul formaţiunii se observă zone largi de necroză (fig. 4). Leziunea invadează peretele porţiunilor a II-a şi a III-a ale duodenului, masa burjonantă şi ulcerată fiind prezentă în lumen (fig. 5).

Traiectul pachetului vascular mezenteric superior este deviat de către formaţiune ; la nivelul venei, distal, se constată tromboză parţială (fig. 6).

Canalul Wirsung este dilatat la nivelul corpului şi cozii pancreasului ; calea biliară principală - normală (fig. 7).

Caracterul hipervascular al leziunii a orientat diagnosticul computer tomografic spre o metastază pancreatică unică de la carcinom renal.

Pacientul a beneficiat de un tratament chirurgical (duodenopancreatectomie cefalică). Examenul anatomo-patologic al piesei rezecate a confirmat suspiciunea imagistică.

DISCUŢII

Metastazele pancreatice ale carcinomului renal pot ridica probleme de diagnostic imagistic (1,2,8) :

- ecografia în scală gri explorează dificil glanda pancreatică şi nu are nici o specificitate pentru aceste leziuni secundare ; ecografia în modul Doppler are o sensibilitate mai bună întrucât poate pune în evidenţă caracterul lor hipervascular ;

- tranzitul baritat eso-gastro-duodenal, ca şi ecografia, este lipsit de specificitate ; rolul său este în aprecierea extensiei invaziei digestive ;

- examenul computer tomografic arată o formaţiune hipervasculară (captare intensă şi precoce, în faza arterială) ; leziunile mai voluminoase prezintă arii de necroză central ; leziunile sub 1,5 cm diametru fixează contrastul iodat mai omogen ;

- eco-endoscopia este dificil de efectuat şi de interpretat în condiţiile prezenţei unei formaţiuni voluminoase sau în cazul unei localizări pancreatice caudale ;

-imagistica prin rezonanţă magnetică nu aduce date suplimentare comparativ cu computer tomografia.

Puncţia-biopsie a leziunii nu se practică în mod curent datorită caracterului potenţial hemoragic sever al acestor metastaze.

Diagnosticul precoce poate permite un gest chirurgical curativ (rezecţie pancreatică adaptată topografiei leziunii), care pare să reprezinte singurul tratament susceptibil de a prelungi supravieţuirea acestor pacienţi (9,10). Chimioterapia şi imunoterapia pot avea un rol, după rezecţia chirurgicală, în caz de invazie ganglionară sau restanţă tumorală minimă (4,11).

BIBLIOGRAFIE

1. Scatarige JC, Horton KM, Sheth S et al. Pancreatic Parenchymal Metastases : Observations on Helical CT. *AJR* 2001 ; 176 : 695-699.
2. To'o KJ, Raman SS, Yu NC et al. Pancreatic and Peripancreatic Diseases Mimicking Primary Pancreatic Neoplasia. *RadioGraphics* 2005 ; 25 (4) : 949-965.
3. Fritscher-Ravens A, Sriram PV, Krause C et al. Detection of pancreatic metastases by EUS-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc* 2001 ; 53 (1) : 65-70.
4. Paparel Ph., Cotton F, Voiglio E et al. Un cas de métastase pancréatique tardive d'un carcinom a cellules claires rénal. *Progrès en Urologie* 2004 ; 14 : 403-405.
5. Pescaud F, Cheynel N, Hagry O et al. Surgical treatment of pancreatic metastases from renal carcinoma. *Ann Chir* 2002 ; 127 : 527-531.
6. Law CHL, Wei AC, Hanna SS. Pancreatic Resection for Metastatic Renal Cell Carcinoma : Presentation, Treatment, and Outcome. *Ann Surg Oncol* 2003 ; 10 (8) : 922-926.
7. Nagakawa T, Kobayashi H, Ueno K et al. Clinical study of lymphatic flow to the paraaortic lymph nodes in carcinoma of the head of the pancreas. *Cancer* 1994 ; 73 : 1155-1162.
8. Klein KA, Stephens DH, Welch TJ. CT characteristics of metastatic disease of the pancreas. *RadioGraphics* 1998 ; 18 : 369-378.
9. Sohn TA, Yea CJ, Cameron JL et al. Renal cell carcinoma metastatic to the pancreas : results of surgical management. *J Gastrointest Surg* 2001 ; 5 : 346-351.
10. Sellner F, Tykalsky N, De Santis M et al. Solitary and Multiple Isolated Metastases of Clear Cell Renal Carcinoma to the Pancreas : An Indication for Pancreatic Surgery. *Ann Surg Oncol* 2006 ; 13 (1) : 75- 85.
11. Lupera H, Theodore C, Ghosn M, Court BH, Wibault P, Droz JP. Phase II trial of combination chemotherapy with dacarbazine, cyclophosohamide, cisplatin, doxorubicin and vindesine (DECAV) in advanced renal cell cancer. *Urology* 1989 ; 34 (5) : 281-283.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 3

PET-CT : UN PROGRES MAJOR ÎN FUZIUNEA IMAGINILOR METABOLICE ŞI ANATOMICE

V. Rusu, Irena Răileanu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Biofizică şi Fizică Medicală

PET-CT SCANNER, A MAJOR PROGRESS TO REALIZES FUZZED, METABOLIC AND FUNCTIONAL IMAGES (Abstract). Positron emission tomography (PET) is an imagistic method that allows metabolic mapping of disease processes after a specific radiotracer administration. One of the major disadvantages of using radioactive glucose is the fact that this radiotracer is not entirely specific for tumor tissue. Also, the physiological distribution of ^{18}F FDG makes difficult the anatomical localization. Computed tomography (CT) provides en excellent anatomic resolution but the functional information is reduced. In this circumstances PET and CT gives complementary information, and together increase the lesions localization and reduce the artifacts of interpretation. That was exactly the purpose for building the new hybrid gamma camera PET-CT. The new concept of hardware fusion between PET and CT is now commercially available from five years. By the meaning of fused anatomic and functional imaging PET-CT has already found a number of clinical applications in oncology. The new imaging technology reduces image acquisition time, improves tumor localization which is difficult if not impossible with PET alone, and calculate more accurate the target tumor volume for radiotherapy planning. This article is a review from literature data, concerning the mean indications, weaknesses, current evidence and future directions of PET-CT. In Romania, there are not available either PET or PET-CT. We believe that the aspiration at the European standards will remedy it as soon as possible. **Key words** : PET-CT, POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY, COMPUTED TOMOGRAPHY, FUSED IMAGES, MOLECULAR IMAGING, ONCOLOGY, RADIOTHERAPY

Una dintre cele mai evidente dezvoltări ale tehnologiei moderne în domeniul imagisticii medicale este cea din medicină nucleară, o dată cu apariţia noului dispozitiv hibrid PET-CT (tomografie prin emisie de pozitroni - computer tomografie). În principiu, inventarea acestui dispozitiv hibrid, printre cele mai costisitoare (peste 2,5 milioane euro) a fost determinată de faptul că imaginile metabolice obţinute prin PET, care de altfel au revoluţionat unele domenii de investigaţie imagistică, sunt uneori dificil de localizat anatomic. Dimpotrivă, CT oferă o excelentă rezoluţie anatomică, dar informaţiile funcţionale sunt reduse, cele metabolice lipsind cu totul. Rezultă că PET şi CT prezintă avantaje complementare, iar combinarea acestora creşte potenţialul de localizare a leziunilor şi reduce dificultăţile de interpretare a imaginilor obţinute prin PET (1). Conceptul de imagini fuzionate, anatomice şi funcţionale, nu este nou, încă din 1980 Hasegawa et al. au lucrat cu primul echipament de detecţie combinat CT şi SPECT (Single Photon Emission Tomography). Independent de grupul de cercetători (citat în 2), Townsend şi Nutt propun ca modalitate de detecţie camera hibridă PET-CT, dar primul prototip utilizabil clinic apare în anul 1998 (2). Începând cu anul 2001 devin disponibile comercial primele dispozitive hibride PET-CT.

METODA PET-CT : DESCRIERE, AVANTAJE, PERFORMANŢE, LIMITE

Tomografia prin emisie de pozitroni (PET) este o metodă sensibilă, neinvazivă, permiţând realizarea unei hărţi metabolice de distribuţie a radiotrasorului administrat. Suprapunerea imaginilor computer tomografice (CT) a ameliorat interpretarea PET prin adăugarea de informaţii structurale şi anatomice celor metabolice. Noile echipamente PET-CT permit astfel obţinerea concomitentă atât a imaginilor funcţionale cât şi a celor anatomice, fără deplasarea pacientului şi cu un interval minim de timp între reconstrucţia şi fuzionarea (suprapunerea computerizată) celor două tipuri de imagini.

Imaginile CT sunt utilizate, de asemenea, şi pentru corecţia de atenuare în reconstrucţia imaginilor PET, ştiut fiind faptul că atenuarea radiaţiilor, datorită densităţii ţesuturilor, reprezintă una dintre principalele surse de artefacte în PET. Se utilizează un fascicul extern de radiaţii X de 80 keV, faţă de 511 keV în cazul PET, fiind necesară conversia în factori de conversie specifici PET, care se realizează prin aplicarea de diferiţi algoritmi. Danezul Berthelsen A. K. propune, pentru ameliorarea corecţiei de atenuare, realizarea imaginilor computer tomografice cu administrarea intravenoasă de substanţă de contrast (3). Utilizarea imaginilor CT pentru corecţie prezintă câteva avantaje comparativ cu metodele clasice, printre care : scanarea CT este mai rapidă - mai puţin de un minut -, rezoluţie spaţială înaltă, o mai bună discriminare a ţesuturilor şi un zgomot de fond mai scăzut.

Menţionăm şi câteva ameliorări propuse ale acestui mod de achiziţie hibrid (4) şi anume : creşterea numărului de inele detectoare CT pentru mărirea FOV-lui axial - field of view - în scopul acoperirii unei părţi cât mai mari din organism într-un timp cât mai scurt şi utilizarea de cristale mai performante în PET, de exemplu cristale de lantan ($LaCl_3$ şi $LaBr_3$) .

Există diferite tipuri de dispozitive hibride PET-CT, funcţionând pe acelaşi principiu, diferite fiind doar firmele producătoare : General Electric Medical System, Siemens şi Philips. De exemplu, sistemul integrat PET-CT GEMINI realizat de Philips, combină un CT de tip MX8000D cu un tomograf PET Allegro. Computer tomograful de tip MX8000D este un scaner helicoidal prezentând două linii a câte 672 detectori dintr-un material ceramic dur. PET - Allegro este un tomoscintigraf alcătuit din 17 864 cristale de oxi-orto-silicat de gadoliniu, de 4,0x6,0x20 mm^3 fiecare, cuplate cu 420 de tuburi fotomultiplicatoare. El permite achiziţia a 90 de imagini a câte 3 mm grosime fiecare pentru fiecare etapă de achiziţie. Datorită performanţelor cristalului de gadoliniu (densitate = 6,7 g/cm^3, Z efectiv = 58,6, timp de întârziere = 60 nanosecunde) şi performanţele întregului sistem sunt mai bune : răspuns uniform şi omogen al ansamblului de fotoni luminoşi, precum şi o mai bună energie de rezoluţie, având drept consecinţă directă atât reducerea timpului de achiziţie cât şi a zgomotului de fond. Timpul de întârziere mai scurt al cristalului de gadoliniu comparativ cu al celorlalte tipuri de cristale, permite setarea ferestrei de coincidenţă la un interval de 6 nanosecunde (5).

Sistemul hibrid PET-CT este astfel conceput încât reconstrucţia imaginilor tomografice se realizează cu ajutorul secţiunilor având aceeaşi grosime ca şi în PET, precum şi aceeaşi orientare spaţială permiţând astfel suprapunerea fidelă a imaginilor. Totuşi, există neconcordanţe (mis-match), în primul rând din cauza mişcărilor fiziologice : respiraţie şi contracţie cardiacă. Acestea reprezintă o sursă importantă de artefacte. Ariile cele mai frecvent afectate de mişcările respiratorii sunt peretele toracic anterior, organele toracice inferioare şi ficatul. O altă sursă de artefacte este reprezentată de implantele metalice, frecvente la pacienţii neoplazici (6). Este vorba de buzunare chimioterapeutice cutanate, proteze osoase, articulaţii artificiale etc. În aceste condiţii, se recomandă reconstrucţia imaginilor PET fără utilizarea corecţiei de atenuare (7,8).

În concluzie, dispozitivul PET-CT prezintă câteva avantaje certe comparativ cu camera clasică PET, printre care menţionăm:

1. Timp de achiziţie mai mic, cu până la 20 - 30 % mai rapid decât achiziţia PET singură. De la prototipul iniţial, când erau necesare 5 minute pentru achiziţia CT şi 45 de minute pentru PET, s-a ajuns la performanţa de 30 de secunde pentru examenul CT şi de doar 10 minute pentru cel PET (2).
2. O mai bună acurateţe în localizarea anatomică a leziunilor şi o mai bună delimitare a extensiei tumorale.
3. Posibilitate de diagnosticare a leziunii în cadrul unui singur examen imagistic;
4. Un dispozitiv PET-CT costă doar cu 20 - 35 % mai mult decât o cameră PET singură (9).
5. O planificare optimă a radioterapiei, prin stadializarea mai exactă a bolii şi prin evaluarea mai precisă a volumului tumoral ţintă.

ETAPELE UNUI EXAMEN PET-CT

Protocolul de achiziţie PET - CT (10,11) (fig. 1):

- Achiziţia se realizează aproximativ 45 - 60 de minute de la injectarea în bolus a ^{18}F FDG, pregătirea pacientului fiind aceeaşi ca pentru un examen PET clasic.
- Iniţial se defineşte un scut de raze X, numit şi topogramă, necesar pentru definirea câmpului final de achiziţie. Frecvent câmpul de achiziţie este situat de la baza craniului până la pelvis, putând fi extins în funcţie de timpul disponibil, tipul de patologie, dimensiunile şi vârsta pacientului.
- Urmează apoi achiziţia completă, 3 D, tomografie corp întreg, cel mai frecvent fără injectarea unei substanţe de contrast.

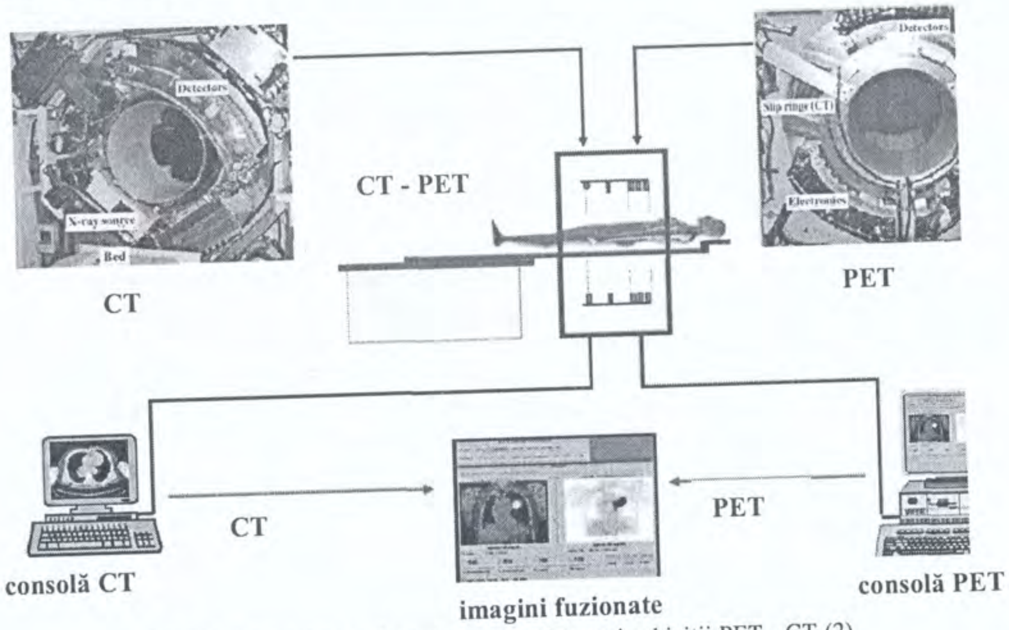


Fig. 1. Prezentarea schematică a etapelor unei achiziţii PET - CT (2)

- Imediat ce se termină scanarea corp întreg de tip CT, începe achiziţia de tip tomoscintigrafic, între limitele definite de scutul iniţial. Pe parcursul examenului, pacientul nu-şi modifică poziţia în timpul celor două modalităţi de achiziţie.

PET-CT ÎN ONCOLOGIE

Examenul PET cu utilizarea ^{18}F-FDG a avut un impact major în cancerologie, îndeosebi în planul deciziei terapeutice. Datorită noilor dispozitive PET-CT acest impact devine şi mai substanţial (12).

Primele studii clinice (10) care au evaluat avantajele PET-CT versus PET au fost realizate la Universitatea din Pittsburgh, de către Martinelli *et al.*, pe un lot de peste 100 de pacienţi oncologici. Indicaţiile clinice ale PET-CT sunt, bineînţeles, aceleaşi ca şi în cazul PET: diagnosticul tumoral, stadializarea tumorală şi urmărirea răspunsului la tratament (13). Noua modalitate de achiziţie imagistică oferă câteva avantaje, printre care: o mai bună localizare a leziunilor hiperfixatoare de FDG, o mai bună distincţie între captarea fiziologică şi cea patologică, ca şi îmbunătăţirea monitorizării tratamentului. Ulterior, începând cu anul 2003, şi alţi autori au comunicat şi publicat rezultatele proprii.

Prezentăm în continuare câteva dintre cele mai reprezentative studii clinice PET-CT: • Buck et al. - într-un studiu prospectiv pe 63 de pacienţi cu neoplasme pulmonare a determinat următorii parametrii de performanţă: acurateţea PET-CT în stadializarea tumorii primare a fost de 94 %, iar sensibilitatea, specificitatea şi acurateţea localizărilor ganglionare a fost de 75 %, 88 % şi 84 % (citat în 15). Rezultate comparabile au obţinut şi alte grupuri de cercetători: Eschmann SM şi colab. (16), Lardinois D şi colab. (17). • Freudenberg et al. (citat în 15) - au raportat aceleaşi rezultate obţinute cu ambele modalităţi de achiziţie, pe un lot de 21 de pacienţi cu limfoame, şi anume o sensibilitate şi o specificitate de diagnostic de 90 % şi respectiv de 100 %. • Într-un studiu recent, publicat în anul 2005 de către Fogelman et al. (18) pe un lot de 131 de pacienţi cu diferite tipuri de neoplazii, autorii au identificat 296 de focare secundare osoase. Dintre acestea, 282 (95 %) au fost pozitive în computer tomografie şi doar 172 (58 %) au fost vizualizate prin PET.

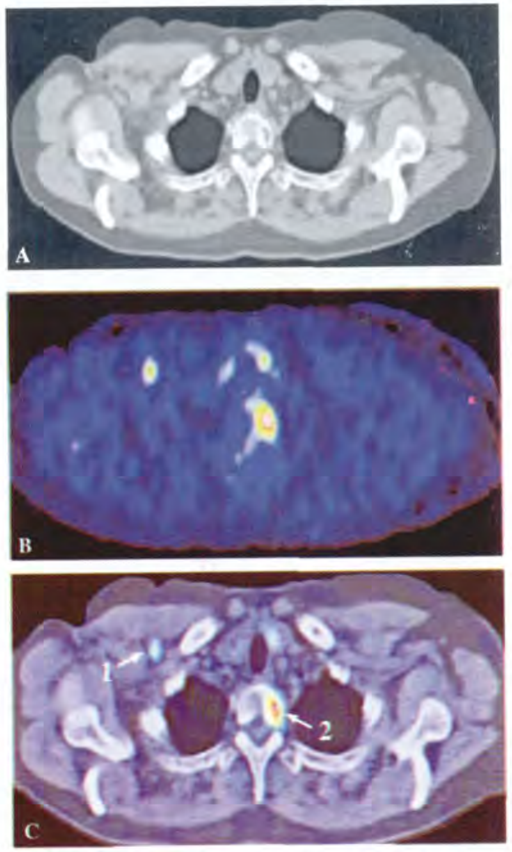


Fig. 2. Imagini transversale: A) computer tomografice, B) PET, C) fuzionate PET-CT, în cazul unei paciente în vârstă de 51 de ani, tratată chirurgical pentru un neoplasm mamar. Examenul de restadializare PET-CT evidenţiază prezenţa unui ganglion hipermetabolic supraclavicular, precum şi o leziune unică osoasă de tip litic, vertebrală, neobservată anterior la examenul standard computer tomografic, vezi săgeţile 1 şi 2

Studiind lotul înainte şi după tratament, ei au observat că: 69 din cele 84 de leziuni (82 %) la pacienţii aflaţi înainte de tratament erau pozitive atât în CT cât şi în PET (26 de focare erau de tip blastic şi 43 de tip litic). Spre deosebire de aceștia, 114 de localizări secundare din 212 (54 %), la pacienţii care au primit tratament, au fost pozitive doar în CT şi, deci, negative în PET (94 de leziuni erau de tip blastic şi 20 de tip litic). Concluzia studiului a fost că majoritatea leziunilor netratate sunt pozitive în PET, apărând îndeosebi ca metastaze de tip litic în CT. După tratament, o mare parte din focare, identificate ca osteocondensante în CT, sunt mai puţin vizibile prin PET, reflectând în principal răspunsul pozitiv la tratament al metastazelor osoase şi nu o limitare a metodei de detecţie. • Nanni et al. (citat în 15) au realizat un studiu pe un grup de 21 de pacienţi la care biopsiile au fost pozitive, în favoarea diagnosticului de boală metastatică, în timp ce metodele convenţionale de diagnostic, inclusiv imagistic, erau negative. Lotul este format deci din pacienţi la care tumora primară prezintă o localizare necunoscută. Metoda PET-CT a identificat în 12 cazuri din 21 (57 %) tumora primară, demonstrând o mai bună detecţie decât cea consecutivă utilizării altor metode imagistice cum ar fi computer tomografia, radiografia standard, mamografia, imagistica prin rezonanţă magnetică şi chiar tomoscintigrafia FDG clasică. • Şi-a dovedit, de asemenea, utilitatea şi în evaluarea pacienţilor cu tumori ale capului şi gâtului (19).

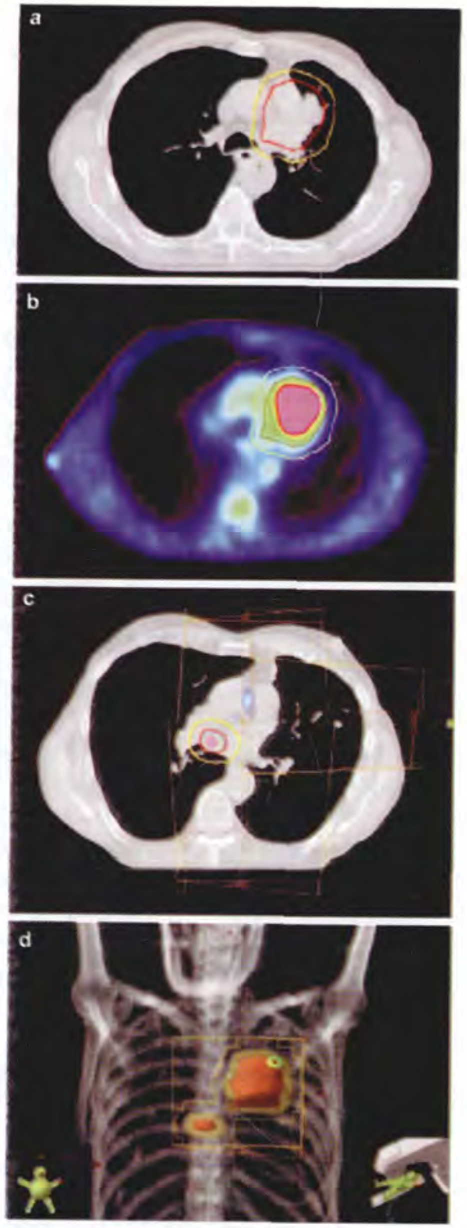


Fig. 3. Pacient diagnosticat cu neoplasm pulmonar, investigat cu o gamma camera PET-CT: a) CT - neoplasm pulmonar, lob superior stâng; b) PET - hiperfixare patologică, lobul superior stâng; c) Imagini fuzionate - se observă, în plus faţă de imaginile CT, invazia metastatică a unui ganglion limfatic; d) Imagine reconstituită 3D în vederea palnificării pentru radioterapie (25)

PET-CT ÎN RADIOTERAPIE

Şi în radioterapie noua modalitate de detecţie PET-CT şi-a găsit aplicaţii (20). Bar-Shalom et al. (21) au descris performanţele camerei hibride PET-CT pe un lot de 204 pacienţi neoplazici. Examenul PET-CT a permis ameliorarea interpretării diagnostice pentru 4,9 % dintre pacienţi şi pentru 30% din localizări, modificând managementul terapeutic în 14% din cazuri. Recent (22) grupul condus de italianul Brianzoni E. a constatat modificarea managementului terapeutic în 44% din cazuri, lotul fiind constituit din 28 de pacienţi neoplazici (24 cu neoplasme pulmonare şi 4 prezentând limfoame non-Hodgkin).

Rolul PET-CT în radioterapie a fost evaluat prospectiv şi de Ciernik et al. (24). Metoda combinată de achiziţie a schimbat strategia terapeutică de la curativă la paleativă la 16% dintre pacienţi, ca urmare a detectării prezenţei metastazelor distale. Mai mult chiar, volumul tumoral ţintă a fost modificat în 46% din cazuri.

CONCLUZII

Indicaţiile clinice ale PET-CT sunt în principal cele ale PET, incluzând: diagnosticul tumoral, stadializarea, şi urmărirea post-tratament. Există câteva avantaje majore ale PET-CT comparativ cu metoda PET singură: timp mai scăzut de achiziţie al imaginilor, o mai bună acurateţe în localizarea anatomică a situsurilor de captare anormală a radiotrasorului, posibilitatea diagnosticului şi stadializării maladiei într-un singur timp al examenului (26).

În afara camerelor PET-CT există şi alte modalităţi imagistice de detecţie combinate, nu atât de performante însă, cum sunt camerele SPECT-CT şi SPECT-IRM (imagistică prin rezonanţă magnetică). Un singur tip de sistem SPECT-CT este utilizat până în prezent în clinică, fiind alcătuit dintr-o gamma camera dublu cap de detecţie care are ataşată un tub cu raze X de energie mică, capabil de a realiza 16 secţiuni tomografice (27). Echipamentele SPECT-IRM sunt mai puţin utilizate în practică, deocamdată doar în stadiu experimental.

În general pacienţii, înainte de a li se efectua un examen PET, au fost deja investigaţi printr-o metodă imagistică morfologică, IRM sau CT, în vederea localizării leziunilor. Adăugarea imaginilor CT celor PET prezintă o serie de avantaje certe (28): • un singur examen pentru ambele tehnici, • localizarea precisă a hiperfixărilor anormale observabile prin PET, în vederea stadializări clinice, • o mai bună determinare a volumului tumoral ce urmează a fi iradiat.

Devine din ce în ce mai evident faptul că dispozitivele PET-CT reprezintă o nouă etapă în evoluţia imagisticii medicale.

BIBLIOGRAFIE

1. Talbot JN, Petegnief Y, de Beco V, Nataf V, Balard M. Base de la TEP et de la TEP/TDM: machines et médicaments radiopharmaceutiques por le diagnostic clinique. *Presse Med* 2006; 35 (9): 1331-1337.
2. Townsend DW. From 3-D positron emission tomography to 3-D positron emission tomography/computed tomography: what did we learn? *Mol Imaging Biol* 2004; 6 (5): 275-290.
3. Berthelsen AK, Holm S, Loft A, Klausen TL, Andersen F, Hojgaard L. PET/CT with intravenous contrast can be used for PET attenuation correction in cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32 (10): 1167-1175.
4. Landoni C, Gianolli L, Lucignani G, Magnani P, Savi A, Travaini L, Gilardi MC, Fazio F. Comparison of dual-head coincidence PET versus ring PET in tumor patients. *J Nucl Med* 1999; 40 (10): 1617-1622.
5. Marsden PK. Quantification in PET: what is it? Can we do it? Do we need it? *Nucl Med Commun*. 2004; 25(7): 635-636.
6. Sureshbabu W, Mawlawi O. PET/CT Imaging Artifacts. *J Nucl Med Technol* 2005; 33: 156-161.
7. Bockisch A, Beyer T, Antoch G, Freudenberg LS, Kuhl H, Debatin JF, Muller SP. Positron emission tomography/computed tomography—imaging protocols, artifacts, and pitfalls. *Mol Imaging Biol* 2004; 6 (4): 188-199.

8. Reinhardt MJ et al. PET recognition of pulmonary metastases on PET/CT imaging : impact of attenuation-corrected and non-attenuation-corrected PET images. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006 ; 33 : 134-139.
9. von Schulthess GK. Positron emission tomography versus positron emission tomography/computed tomography : from "unclear" to "new-clear" medicine. *Mol Imaging Biol* 2004 ; 6 (4) : 183-187.
10. Schillaci O, Simonetti G. Fusion imaging in nuclear medicine—applications of dual-modality systems in oncology. *Cancer Biother Radiopharm* 2004 ; 19 (1) : 1-10.
11. Beyer T, Antoch G, Muller S, Egelhof T, Freudenberg LS, Debatin J, Bockisch A. Acquisition protocol considerations for combined PET/CT imaging. *J Nucl Med* 2004 ; 45 Suppl 1 : 25S-35S.
12. Talbot JN, Montravers F, Grahek D, Kerrou K, Gutman F, Cailleux N. L'examen TEP au fluorodésoxyglucose-(^{18}F) et son impact sur la decision thérapeutique en cancérologie. *Presse Med* 2006 ; 35 (9) : 1339-1346.
13. Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R, Jerin J, Young J, Byars L, Nutt R. A combined PET/CT Scanner for Clinical Oncology. *J Nucl Med* 2000 ; 41 : 1369-1379.
14. Messa C, Bettinardi V, Picchio M, Pelosi E, Landoni C, Gianolli L, Gilardi MC, Fazio F. PET/CT in diagnostic oncology. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2004 ; 48 (2) : 66-75.
15. Czernin J. Summary of Selectet PET-CT Abstracts from the 2003 Society of Nuclear Medicine Annual Meeting. *J Nucl Med* 2000 ; 45 (1 Suppl) : 102S-103S.
16. Eschmann SM, Bitzer M, Paulsen F, Friedel G, Besenfelder H, Horger M, Reimold M, Dittmann H, Pfannenberg AC, Bares R. The benefit of functional-anatomical imaging with [18F]fluorodeoxyglucose utilizing a dual-head coincidence gamma camera with an integrated X-ray transmission system in non-small cell lung cancer. *Nucl Med Commun* 2004 ; 25 (9) : 909-915.
17. Lardinois D, Weder W, Hany TF, Kamel EM, Korom S, Seifert B, von Schulthess GK, Steinert HC. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003 ; 348 (25) : 2500-2507.
18. Fogelman I, Cook G, Israel O, Van der Wall H. Positron emission tomography and bone metastases. *Semin Nucl Med* 2005 ; 35 (2) : 135-142.
19. Schoder H, Erdi YE, Larson SM, Yeung HW. PET/CT : a new imaging technology in nuclear medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003 ; 30 (10) : 1419-1437.
20. Juweid ME, Cheson BD. Positron-Emission Tomography and Assessment of Cancer Therapy. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 496-507.
21. Bar-Shalom R, Yefremov N, Guralnik L, Gaitini D, Frenkel A, Kuten A, Altman H, Keidar Z, Israel O. Clinical performance of PET/CT in evaluation of cancer : additional value for diagnostic imaging and patient management. *J Nucl Med* 2003 ; 44 (8) : 1200-1209.
22. Brianzoni E et al. Radiotherapy planning : PET/CT scanner performances in the definition of gross tumour volume and clinical target volume. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005 ; 12 (32) : 1392-1399.
23. Vogel P et al. PET/CT : Panacea, Redundancy, or Something in Between. *J Nucl Med* 2004 ; 45 (Suppl 1) : 15S-24S.
24. Ciernik IF, Dizendorf E, Baumert BG, Reiner B, Burger C, Davis JB, Lutolf UM, Steinert HC, Von Schulthess GK. Radiation treatment planning with an integrated positron emission and computer tomography (PET/CT) : a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ; 57 (3) : 853-863.
25. Beyer T, Rosenbaum S, Veit P, Stattaus J, Muller SP, Difilippo FP, Schoder H, Mawlawi O, Roberts F, Bockisch A, Kuhl H. Respiration artifacts in whole-body (18)F-FDG PET/CT studies with combined PET/CT tomographs employing spiral CT technology with 1 to 16 detector rows. *Eur J Nucl Med Molec Imaging* 2005 ; 32 (12) : 1429-39.
26. Slomka PJ. Software approach to merging molecular with anatomic information. *J Nucl Med* 2004 ; 45 (Suppl 1) : 36S-345S.
27. Schillaci O. Hybrid SPECT/CT : a new era for SPECT imaging ? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005, 11 (32) : 521-524.
28. Wechalekar K, Sharma B., Cook G. PET/CT in oncology - a major advance. *Clin Radiol* 2005 ; 60 : 1143-1155.

IPOTEZE PRIVIND PATOGENIA SINDROMULUI LIPODISTROFIC LA PACIENŢII INFECTAŢI CU HIV

Daniela Adriana Ion, Laura Ioana Chivu, R.D. Chivu
Universitatea de Medicină si Farmacie "Carol Davila" Bucureşti
Facultatea de Medicină
Disciplina de Fiziopatologie

PATHOGENIC MECHANISMS FOR FAT REDISTRIBUTION IN PATIENTS WITH HIV DISEASE (Abstract) : Lipodystrophy syndrome is a common term in the literature traditionally used to describe several morphologic (lipoatrophy ; lipohypertrophy ; mixed syndrome) and metabolic (dyslipidemia, insulin resistance) disturbances found in patients with HIV disease, with or without treatment with highly active antiretroviral therapy (HAART). Increasing evidence suggests these disorders, though commonly clustering in a syndrome pattern, have distinct pathologic pathways and can occur independently of each other. The pathogenesis of these disorders is complex, but recent hypotheses and evidence suggest that impairment to adipocyte differentiation, in particular through alterations in the expression of the transcription factor sterol responsive element binding protein-1c (SREBP1c), impairment of adipokine regulation, unopposed production of proinflammatory cytokines, adipocyte apoptosis mediated by proinflammatory cytokines such as tumor necrosis factor (TNF-α) and IL-6, dysregulation of 11-β-hydroxysteroid dehydrogenase, and mitochondrial toxicity may play a role. **Keywords** : HIV, HAART, LIPODYSTROPHY, SREBP1c, ADIPOKINE

Sindromul lipodistrofic poate fi descris în termen generali ca distribuţia anormală a ţesutului adipos ce poate fi însoţită de modificări metabolice şi insulinorezistenţă periferică şi care apare la pacienţii infectaţi HIV aflaţi sau nu sub tratament cu HAART (*Highly Active AntiRetroviral Therapy*).

Este posibil ca sindromul lipodistrofic să determine creşterea mortalităţii cardiovasculare în rândul pacienţilor infectaţi HIV, iar prin modificările morfologice pe care le implică, să producă scăderea complianţei la terapia antiretrovirală, atât timp cât acest sindrom va fi asociat, în concepţia pacienţilor, exclusiv cu terapia HAART (1).

Până în prezent, nu există o definiţie obiectivă a sindromului lipodistrofic, conform unor criterii unanim acceptate.

Studiile efectuate au demonstrat existenţa mai multor fenotipuri asociate acestui sindrom. Principalele fenotipuri sunt (2) :

- lipoatrofia, definită ca pierderea ţesutului adipos de la nivelul feţei, membrelor superioare, membrelor inferioare şi regiunii gluteale ;
- lipohipertrofia, definită ca acumularea de ţesut adipos la nivelul abdomenului, sânilor şi regiunii cervicale dorsale ;
- sindrom mixt, lipoatrofie şi lipohipertrofie ;
- lipomatoză izolată, în orice regiune a corpului.

Modificările metabolice ce însoţesc distribuţia anormală a ţesutului adipos pot fi :

- creşterea nivelului plasmatic al colesterolului total ;
- creşterea nivelului plasmatic al trigliceridelor ;
- scăderea nivelului plasmatic al HDL-colesterolului ;

- acidoza lactică;
- diabetul zaharat de tip 2 sau toleranţa alterată la glucoză.

Nici in ceea ce priveşte etiologia sindromului nu există un consens general.

Apariţia sindromului lipodistrofic este asociată statistic (3) cu terapia folosită (analogi nucleozidici, inhibitori de protează), cu durata terapiei, cu prezenţa markerilor de severitate a bolii (scăderea numărului de limfocite CD4, determinarea ARNm HIV) etc.

Mecanismele ce stau la baza distribuţiei anormale a ţesutului adipos şi modificărilor metabolice sunt, probabil, rezultatul interacţiunii complexe dintre predispoziţia genetică a pacientului, infecţia HIV şi terapia folosită.

Fiecare componentă a sindromului lipodistrofic poate apărea independent de celelalte, în contexte etiologice şi patogenice diferite.

În urma studiilor efectuate, au fost formulate numeroase ipoteze cu privire la patogenia sindromului lipodistrofic la pacienţii infectaţi cu HIV, aflaţi sau nu sub terapie HAART.

ALTERAREA EXPRESIEI ŞI/SAU FUNCŢIEI SREBP1c ŞI PPAR γ, REGLATORI AI DIFERENŢIERII ADIPOCITARE

La pacienţii infectaţi cu HIV şi aflaţi în tratament cu PI (inhibitori de protează) s-au observat (4):

a). un număr scăzut de adipocite nou formate;

b). scăderea expresiei ARNm pentru markerii adipogenici SREBP1c şi PPAR γ;

c). acumularea de SREBP1c la periferia membranei nucleare, cu scăderea mobilităţii electroforetice a SREBP1c.

Unele medicamente din clasa PI afectează procesul de diferenţiere a preadipocitelor în adipocite, prin alterarea expresiei şi/sau funcţiei SREBP1c (*Sterol Regulatory Element Binding Protein*, izoforma 1c) (4,5).

SREBP1c este un factor transcripţional, ce se găseşte la nivelul adipocitelor şi care stimulează biosinteza sterolilor şi acizilor graşi prin activarea unor gene lipogenice.

SREBP1c este sintetizat sub formă de precursor la nivelul reticulului endoplasmic. La acest nivel, precursorul interacţionează, prin intermediul domeniului regulator situat spre capătul C-terminal, cu SCAP (*cleavage-activating protein*), proteina activatoare a clivajului. SCAP are rolul de a transporta SREBP1 de la nivelul reticulului endoplasmic către aparatul Golgi. Atunci când conţinutul în colesterol al membranei reticulului endoplasmic scade, complexul "precursor al SREBP1- proteina SCAP" este translocat la aparatul Golgi, unde, sub acţiunea proteazelor, este eliberat domeniul cu rol transcripţional al SREBP1c, situat spre capătul N-terminal al precursorului. Astfel, este eliberată forma activă a SREBP1c. Aceasta va pătrunde în nucleul celular prin porii nucleari ai membranei nucleare. În interiorul nucleului, va acţiona asupra genelor implicate în adipogeneză.

PPAR γ *(Peroxysome Proliferator-Activated Receptor gamma)*, principalul reglator al diferenţierii adipocitare, este un receptor nuclear cu rol în activarea genelor care codifică enzime implicate în depozitarea şi metabolismul lipidelor, cum sunt PEPCK (fosfo-enol-piruvat-carboxikinaza), Acyl-coA-oxidaza, lipoproteinlipaza (6).

La nivel nuclear, SREBP1c induce în mod direct transcripţia genei care codifică PPAR γ (7).

AFECTAREA PROCESULUI DE MATURARE A PRELAMINEI NUCLEARE

La pacienţii trataţi cu PI s-a observat prezenţa nucleilor adipocitari dezorganizaţi şi fragili, cu distribuţie anormală a laminei, datorită afectării procesului de transformare a prelaminei în lamină (8).

Lamina reprezintă un tip de proteine aparţinând grupei de filamente intermediare, care participa la formarea reţelei laminare nucleare. Reţeaua laminară nucleară aparţine stratului intern al membranei nucleare, având rol în procesul de mitoză şi meioză, precum şi rolul de menţinere a structurii membranei nucleare.

În timpul ciclului celular, atunci când un complex *Cyclin-dependent Kinaza* (cdkc sau C-CDK) fosforilează lamina nucleară, aceasta suferă modificări conformaţionale ce permit dezasamblarea membranei nucleare în vezicule. După ce cromozomii migrează spre poli, defosforilarea laminei va permite reformarea membranei nucleare.

Adipocitele pacienţilor trataţi cu PI au nuclei dismorfici, cu distribuţie anormală a laminei la nivelul membranei nucleare, acumularea SREBP1c la nivelul feţei externe a membranei nucleare şi scăderea cantităţii de SREBP1c în interiorul nucleului (8).

S-a observat, *in vitro*, o legătură între lamina şi SREBP1c, ce ar putea explica efectul PI de scădere a concentraţiei intranucleare a SREBP1c, cât şi prezenţa nucleilor dismorfici fragili, cu afectarea reţelei laminare nucleare (9).

EXAMENUL HISTOPATOLOGIC

La examenul histopatologic efectuat, se evidenţiază în ţesutul lipoatrofic adipocite de talie redusa, fibroză semnificativă şi infiltrat de macrofage.

MODIFICĂRI ALE SECREŢIEI ADIPOCITARE

Ţesutul adipos nu este numai un depozit energetic, ci şi un ţesut activ metabolic. Adipocitele secretă substanţe cu rol metabolic important, numite adipokine.

Profilul adipokinelor la pacienţii cu sindrom lipodistrofic infectaţi cu HIV este modificat, studiile evidenţiind creşteri ale TNF-α şi IL-6, precum şi scăderea adiponectinei (acrp 30) şi leptinei.

Citokinele proinflamatorii TNF-α şi IL-6 sunt asociate cu insulinorezistenţă, iar adiponectina si leptina sunt invers corelate cu caracteristicile sindromului metabolic.

La nivelul ţestului lipoatrofic prelevat de la pacienţi infectaţi cu HIV s-au evidenţiat niveluri crescute de TNF-α, citokină cunoscută ca fiind implicată în inducerea apoptozei adipocitare (10).

STNFR1, receptorul solubil al TNF-α, are concentraţie semnificativ crescută la pacienţii cu lipoatrofie sau sindrom mixt (11).

Leptina şi adiponectina stimulează oxidarea mitocondrială a acizilor graşi. În cazul deficitului de leptină si adiponectină, deficitul de oxidare mitocondrială a acizilor graşi duce la acumularea în celula musculară de diacilglicerol şi apariţia insulinorezistenţei periferice.

Un studiu (12) efectuat în 2003 a demonstrat existenţa unor niveluri semnificativ reduse de adiponectină la pacienţii cu sindrom lipodistrofic, infectaţi HIV. Scăderea secreţiei de adiponectină a fost semnificativ statistic corelată cu folosirea INRT (inhibitori nucleozidici de revers transcriptază), cu nivelul trigliceridelor şi HDL colesterolului.

Studii efectuate *in vitro* au demonstrat o legătură între expresia de TNF-α şi cea de adiponectină.

Adiponectina este o proteină, a cărei expresie este controlată de gena apM1, genă exprimată exclusiv la nivel adipocitar. Creşterea TNF-α pare să reducă expresia genei apM1 şi astfel, totodată, secreţia adiponectinei (13).

ALTERAREA EXPRESIEI ENZIMEI 11-β-HIDROXISTEROID DEHIDROGENAZĂ

Enzima 11-β-hidroxisteroid dehidrogenază poate fi de asemenea implicată în patogeneza lipohipertrofiei la pacienţii infectaţi cu HIV. Această enzimă catalizează conversia cortizonului (forma inactivă) în cortizol.

Cortizolul este necesar pentru diferenţierea adipocitelor. Enzima 11-β-hidroxisteroid dehidrogenază se găseşte în cantitate mai mare la nivelul ţesutului adipos visceral, comparativ cu ţesutul adipos subcutanat.

La pacienţii infectaţi HIV s-a demonstrat creşterea cortizolului la nivelul ţesutului adipos hipertrofiat. Modificarea expresiei 11-β-hidroxisteroid dehidrogenază la pacienţii infectaţi HIV aflaţi în tratament HAART reprezintă o ipoteză patogenică pentru apariţia lipohipertrofiei. Până în prezent, nu există agenţi terapeutici care să inhibe specific această enzimă (14).

DISFUNCŢIA OXIDĂRII MITOCONDRIALE A ACIZILOR GRAŞI

Folosirea analogilor nucleozidici a fost asociată cu toxicitatea mitocondrială (15), prin reducerea nivelului de ADN mitocondrial la nivel adipocitar (16).

S-au efectuat multiple studii cu privire la acest mecanism, care au demonstrat însă prezenţa disfuncţiei mitocondriale şi la pacienţii infectaţi cu HIV, care nu primeau terapie HAART.

Disfuncţia mitocondrială, cu afectarea oxidării acizilor graşi la nivelul adipocitelor, determină insulinorezistenţă periferică, prin supraîncărcarea cu acizi graşi a celulei musculare.

CONCLUZII

Studiile efectuate până în prezent au elucidat doar o parte din posibilele căi patogenice ale sindromului lipodistrofic.

Înţelegerea mecanismelor fiziopatologice ce stau la baza acestui sindrom reprezintă o baza raţională de pornire spre tratamentul şi prevenţia complicaţiilor metabolice, care survin ca urmare a redistribuţiei ţesutului adipos şi a inflexibilităţii metabolice a acestui tip de ţesut. Încercarea de înţelegere a sindromului lipodistrofic poate contribui la realizarea unui scop mai larg, acela de a înţelege sindromul metabolic şi diabetul zaharat tip 2, afecţiuni întâlnite cu mare frecvenţă în populaţia generală.

BIBLIOGRAFIE

1. Carrieri P, Cailleton V, Le Moing V et al. The dynamic of adherence to highly active antiretroviral therapy : results from the French National APROCO cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001 ; 28 : 232-239.
2. Safrin S, Grunfeld C. Fat distribution and metabolic changes in patients with HIV infection. *AIDS* 1999 ; 13 : 2493-2505.
3. Mallon PW, Miller J, Cooper DA, Carr A. Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1-infected men starting therapy. *AIDS* 2003 ; 17 : 971-979.
4. Caron M, Auclair M, Vigouroux C, Glorian M, Forest C, Capeau J. The HIV protease inhibitor indinavir impairs sterol regulatory element-binding protein-1 intranuclear localization, inhibits preadipocyte differentiation, and induces insulin resistance. *Diabetes* 2001 ; 50 : 1378-1388.
5. Bastard JP, Caron M, Vidal H et al. Association between altered expression of adipogenic factor SREBP1 in lipoatrophic adipose tissue from HIV-1-infected patients and abnormal adipocyte differentiation and insulin resistance. *Lancet* 2002 ; 359 : 1026-1031.
6. Tontonoz P, Hu E, Devine J, Beale EG, Spiegelman BM. PPAR gamma regulates adipose expression of the phosphoenolpyruvate carboxykinase gene. *Moll Cell Biol* 1995 ; 15 : 351-357.
7. Muller YL, Bogardus C, Beamer BA, Shuldiner AR, Baier LJ. A functional variant in the PPAR gamma promoter is associated with predictors of obesity and type 2 diabetes in Pima Indians. *Diabetes* 2003 ; 52 : 1864-1871.

8. Caron M, Auclair M, Kornprobst M, Capeau J. Indinavir induced nuclear lamina alterations are correlated with adipocyte dysfunctions in cultured adipocytes. *Antiviral Therapy* 2002 ; 7 : L1.
9. Lloyd DJ, Trembath RC, Shackleton S. A novel interaction between lamin A and SREBP1 : implications for partial lipodystrophy and other laminopathies. *Hum Mol Genet* 2002 ; 11 : 769-77.
10. Kotler DP, Ionescu G, Johnson JA et al. Studies of adipose tissue metabolism in human immunodeficiency virus-associated lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2003 ; 37 Suppl 2 : S47-51.
11. Mynarcik DC, McNurlan MA, Steigbigel RT, Fuhrer J, Gelato MC. Association of severe insulin resistance with both loss of limb fat and elevated serum tumor necrosis factor receptor levels in HIV lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000 ; 25 : 312-321.
12. Addy CL, Gavrila A, Tsiodras S, Brodovicz K, Karchmer AW, Mantzoros CS. Hypoadiponectinemia is associated with insulin resistance, hypertriglyceridemia, and fat redistribution in HIV-infected patients treated with HAART, *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 : 627-636.
13. Kappes A, Loffler G. Influences of ionomycin, dibutyryl-cycloAMP and TNF-alpha on intracellular amount and secretion of apM1 in differentiating primary human preadipocytes. *Horm Metab Res* 2000 ; 32 : 548–554.
14. Chen D, Garg A. Monogenic disorders of obesity and body fat distribution. *J Lipid Res* 1999 ; 40 : 1735-1746.
15. Walker UA, Bickel M, Lutke Volksbeck SI et al. Evidence of NRTI -associated genetic and structural defects of mitochondria in adipose tissue of HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002 ; 29 : 117-121.
16. Shikuma CM, Hu N, Milne C et al. Mitochondrial DNA decrease in subcutaneous adipose tissue of HIV-infected individuals with peripheral lipoatrophy. *AIDS* 2001 ; 15 : 1801-1809.

NOUTĂŢI

ÎN CANCERUL DE COLON CU INVADARE LIMFATICĂ NUMĂRUL GANGLIONILOR AFECTAŢI ESTE UN FACTOR PROGNOSTIC MAI IMPORTANT DECÂT LOCALIZAREA ACESTORA

Autorii analizează un număr de 118 cazuri de cancer colonic (CC) cu invazie limfatică (N+), care au suferit o rezecţie cu prelevarea a cel puţin 12 ganglioni în fiecare caz (cu o medie de 19). În 63 de cazuri a fost afectat colonul drept sau 1/3 dreaptă a transversului, iar în 55 de cazuri localizarea a fost în celelalte segmente colice, deasupra şarnierei rectosigmoidiene. A fost efectuată o catagrafie limfatică precizându-se atât sediul CC, cât şi al ganglionilor prelevaţi. Bolnavii au fost împărţiţi în două grupe, după cum numărul ganglionilor afectaţi era ≤ 3, sau ≥4. Afectarea ganglionilor pericolici a fost clasată ca nivel I, iar a celor situaţi dea lungul vaselor colice ca nivel II. Chimioterapia adjuvantă a fost aplicată sistematic, pe cale orală, timp de doi ani. Supravegherea medie s-a făcut pe o perioadă de cinci ani, mortalitatea fiind criteriul principal de evaluare. 93 de subiecţi au prezentat ≤ 3 ganglioni afectaţi (69 cu nivel I, iar 24 cu nivel II), ceilalţi 25 au avut ≥4 ganglioni afectaţi (3 de nivel I şi 22 de nivel II). În analiza univariată numărul de ganglioni invadaţi s-a dovedit a fi un factor prognostic semnificativ. Rata de supravieţuire la 5 ani a fost de 69% atunci când ≤ 3 ganglioni au fost afectaţi şi de 22% când ≥4 ganglioni au fost invadaţi (p=0,001). Aceeaşi rată de supravieţuire a variat de la 64% la 57% odată cu trecerea de la nivelul I la nivelul II, deci fără semnificaţie statistică. Analiza multivariantă a confirmat rezultatele de mai sus (Suzuki O et al. Number of lymph node metastases is better predictor of prognosis than level of limph node matastasis in patients with node-positive colon cancer. *J Am Coll Surg* 2006 ; 202 : 732-736).

Al.D. Ciochină

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 3

ŞTIINŢE FUNDAMENTALE ARTICOLE ORIGINALE

STUDIUL MORFOLOGIC AL MIXOAMELOR CARDIACE

Doina Butcovan[1], Gr. Tinică[2], L. Stoica[2], A. Ciucu[2], M. Enache[2], E. Bitere[2], GIM Georgescu[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Morfopatologie
2 Centrul de Cardiologie Iaşi

THE MORPHOLOGICAL STUDY OF THE CARDIAC MYXOMAS (Abstract): The aim of the paper was the morphological study of the cardiac myxomas, admitted and operated at CCI, between 2000 and 2004. We evaluated the histology of the tumor, the incidence of the specific lesions, and we analysed the tumoral types on the basis of cardiac myxoma macroscopic appearance in correlation with clinical picture of tumor. **Key words**: CARDIAC MYXOMA, LEPIDIC CELL, MYXOID MATRIX

Datorită complexităţii tabloului clinic, diagnosticul clinic al mixomului cardiac (MC) este uneori dificil de stabilit (1,2), necesitând efectuarea de examene paraclinice complementare: ecocardiografia şi alte investigaţii imagistice, care permit stabilirea unui diagnostic sugestiv pentru un proces tumoral, diagnosticul de certitudine fiind dat de examenul morfologic al piesei biopsice (3,4,5). Lucrarea urmăreşte analiza morfologică, în baza experienţei personale, a mixoamelor cardiace diagnosticate şi excizate chirurgical la Centrul de Cardiologie Iaşi (CCI).

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a fost efectuat pe 8 cazuri de mixom cardiac, operate la CCI, în intervalul 2000 - 2004. Cazurile studiate au fost 4 femei şi 4 bărbaţi, cu vârste între 42 - 75 de ani. Pentru studiul morfologic au fost revăzute toate foile de observaţie clinică şi piesele biopsice chirurgicale. Prelevatele tisulare au fost prelucrate histologic şi colorate prin tehnici uzuale (hematoxilin-eozină, elastic van Gieson) sau speciale (Perls, albastru Alcian).

REZULTATE

1. Evaluarea macroscopică a MC

În seria noastră de studiu, mixoamele cardiace au fost tumori unice, toate localizate în atriul stâng, în relaţie cu fosa ovală, o tumoră având caracter recidivant. Ele au avut dimensiuni mari, cuprinse între 2,5 şi 9 cm, cu un diametru mediu de 5,5 cm. Mixoamele cardiace studiate au fost pediculate în 5 cazuri (62,5%) şi sesile, cu bază largă de implantare, de aproximativ 1 cm, în 3 cazuri (37,5%).

Evaluarea macroscopică a pieselor de rezecţie chirurgicală a relevat că mixoamele cardiace pot fi încadrate în trei categorii: (a) tumoră cu suprafaţă externă neregulată prin prezenţa de numeroase franjuri papilare, care se pot rupe şi emboliza uşor (25%); (b) tumoră cu aspect intermediar, la examenul macroscopic găsindu-se arii netede alternând cu arii cu aspect papilar (25%); (c) tumoră bine delimitată, ovalară, globuloasă cu suprafaţă externă netedă (50%). În varianta papilară, mixomul cardiac a avut aspectul de masă gelatinoasă, moale, care se poate fragmenta uşor, în timp ce mixomul cardiac sesil s-a prezentat ca o masă bine delimitată, de consistenţă crescută.

2. Evaluarea microscopică a MC

Examenul microscopic al cazurilor studiate a evidenţiat elementul tipic sau diagnostic pentru mixomul cardiac, celula lipidică, la care s-au asociat în mod inconstant modificări secundare variate.

Tabloul histologic a relevat arii de mixom cardiac clasice, compuse din celulele mixomului dispersate într-o matrice mixoidă (fig. 1). Celulele mixomului sunt considerate celule esenţiale ale structurii tumorii, fiind responsabile de producerea matricii tumorale.

În cazurile analizate, aceste celule neoplazice adevărate au prezentat forme diferite: rotunde, stelate sau fusiforme, cu citoplasmă palidă şi nuclei hipercromi. Distribuţia celulelor neoplazice a fost diferită: în general, ele s-au dispus individual sau în grup, determinând formarea de structuri sinciţiale multinucleate prin agregarea mai multor celule (fig. 1). Nu rareori, aceste celule au format structuri inelare, uni sau pluristratificate, centrate de vase. Mai rar, aceste celule au format cordoane drepte sau ramificate (fig. 2).

Examenul microscopic a arătat că suprafaţa mixomului cardiac este delimitată de celule endoteliale dispuse în strat continuu sau discontinuu. La baza mixomului cardiac, care este suprafaţa de implantare a tumorii la peretele cardiac, au fost observate vase bine dezvoltate, cu pereţi groşi, bogate în fibre musculare. Aceste vase fac conexiunea cu venele subendocardice şi au rol în nutriţia tumorii.

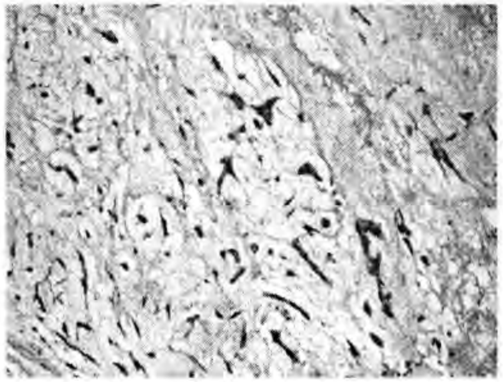


Fig. 1. MC - celule tumorale (HE x40)

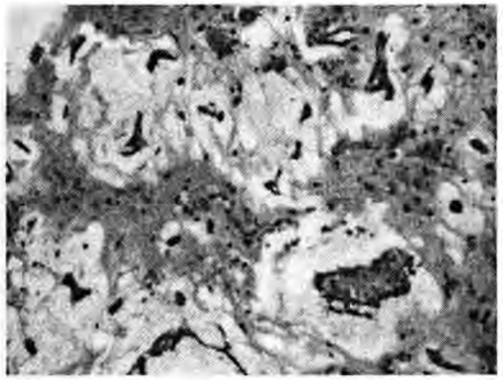


Fig 2. MC - structuri cordonale (HE x40)

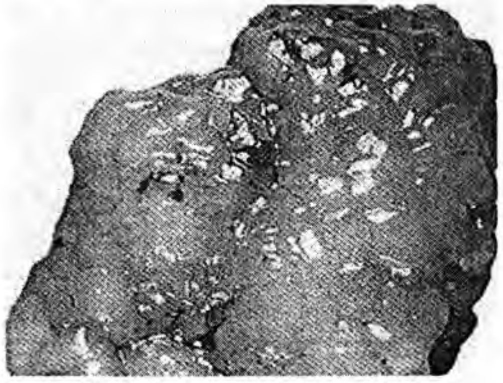


Fig 3. MC - suprafaţa neregulată

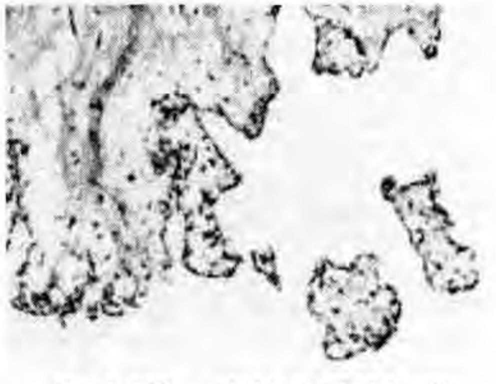


Fig. 4. MC - embol tumoral (AA x10)

3. Evaluarea morfologică a MC după clasificarea lui Loire

După clasificarea morfologică a lui Loire mixoamele cardiace au fost încadrate în 3 categorii: active, intermediare (semiactive) şi inactive.

a. MC activ. Macroscopic, MC activ, diagnosticat de noi în două cazuri, a fost constituit dintr-o masă tumorală cu suprafaţa neregulată, de aspect muriform, de culoare alb-cenuşie, translucidă, gelatinoasă şi de consistenţă moale (fig. 3). Pe suprafaţa de secţiune, tumora a prezentat un ax conjunctiv sidefiu ramificat şi arii infiltrate-hemoragice. Examenul microscopic a relevat o masă cu suprafaţa externă neregulată, care poate conferi tumorii un caracter emboligen (fig. 4), demonstrat prin prezenţa de mase mici tumorale desprinse din tumoră.

Uneori, în acest tip, celulele tumorale solitare, adesea de formă stelată, apar înconjurate de un spaţiu clar lacunar (fig. 5). În alte arii, celulele lepidice formează structuri complexe, perivasculare (fig. 6). Tumora a prezentat arii hemoragice recente şi vechi cu macrofage încărcate cu hemosiderină.

b. MC semiactiv. Am încadrat cinci cazuri în categoria MC intermediar (semiactiv), în baza aspectului macroscopic de masă tumorală globuloasă, cu suprafaţa relativ netedă, gelatinoasă, prezentând pe suprafaţa de secţiune arii chistice şi arii mai ferme, infiltrate hemoragic. Microscopic, MC semiactiv a fost constituit dintr-o matrice mixoidă eozinofilă, hipercelulară, ce conţine celule lepidice rotunde sau fusiforme formând inele vasculare (fig. 7) sau cordoane anastomozate (fig. 8), şi arii focale de matrice infiltrată hemoragic sau cu depozite granulare de hemosiderină. Suprafaţa MC a fost relativ netedă, prezentând mici neregularităţi.

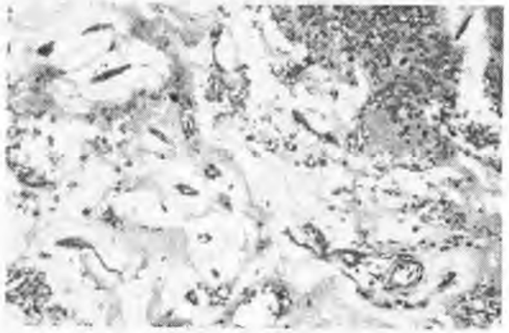


Fig. 5. MC- spaţiu lacunar pericelular (HEx40)

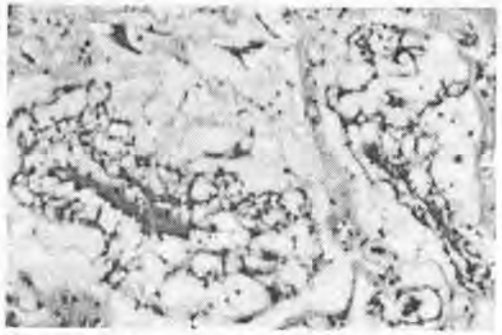


Fig. 6. MC - inele vasculare (AA x20)

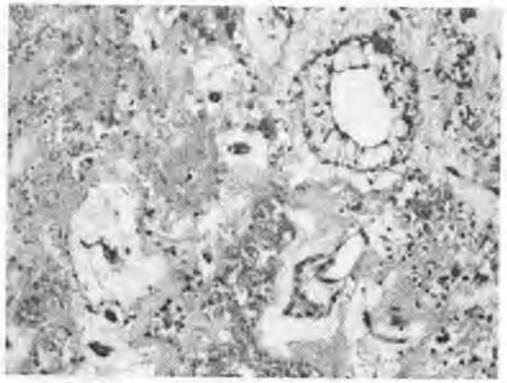


Fig. 7. MC semiactiv - inel vascular (HE x20)

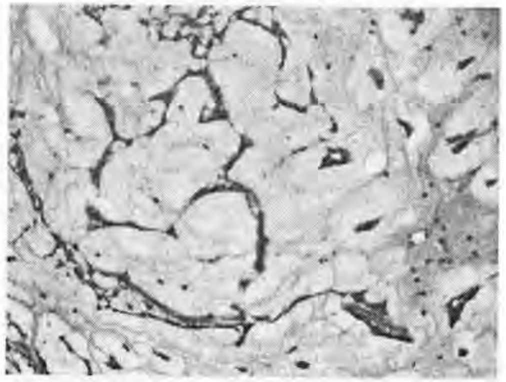


Fig. 8. MC semiactiv - cordoane (HE x20)

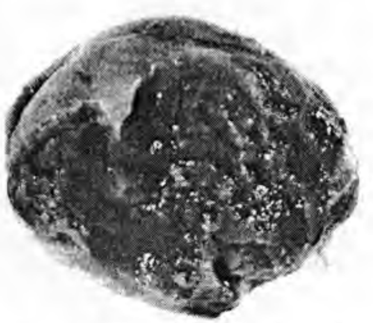


Fig. 9. MC - suprafaţa netedă

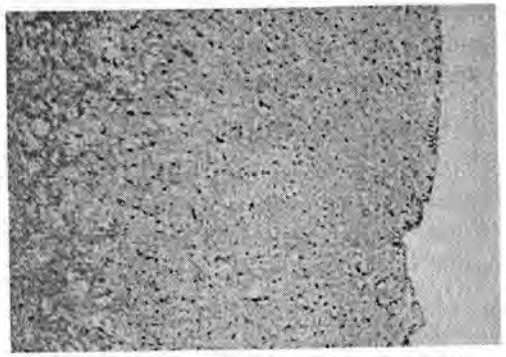


Fig. 10. MC - suprafaţa netedă (HE x20)

c. MC inactiv. În cazuistica noastră am evidenţiat un singur caz de MC inactiv, care s-a prezentat macroscopic ca o masă globuloasă bine delimitată, aparent încapsulată (fig. 9). Pe secţiune s-au decelat arii gelatinoase moi, cu infiltrate hemoragice focale.

Microscopic, MC inactiv a fost o tumoră moderat celularizată (fig. 10) cu stromă mixomatoasă. Celulele lepidice au prezentat un aspect alungit sau stelat. În stromă am găsit arii eozinofile dense care au alternat cu arii mixoide, tipice pentru diagnostic.

Am observat că nu numai tumorile active, cu aspect papilar sau muriform, se pot asocia cu fenomene embolice, dar şi cele semiactive, cu suprafaţa netedă cu neregularităţi focale, pot da astfel de fenomene, atunci când stroma tumorală este mai puţin densă.

Tratamentul chirurgical, care a constat în rezecţia tumorii, a dus la dispariţia simptomelor şi prevenirea complicaţiilor la toate cazurile studiate.

DISCUŢII

Evaluarea macroscopică a mixoamelor cardiace din cazuistica noastră a confirmat raportările existente în literatura de specialitate (6,7,8), conform cărora mixomul cardiac este frecvent o tumoră unică (77%), localizată în peste 90% din cazuri în atrii, predominant în atriul stâng, când este plasat în aria fosei ovale, având dimensiuni ce nu depăşesc în momentul diagnosticului diametrul de 5 cm. De asemenea, s-a arătat că tumora este ancorată la perete fie printr-un pedicul de implantare de dimensiuni variabile, care conferă mobilitate tumorii, fie printr-o bază largă de implantare, care corespunde unui mixom cardiac sesil.

Referitor la histologia mixoamelor cardiace, Wilson (9) apreciază că diagnosticul este bazat pe aspectul matricei mixoide în care sunt încarcerate celule mixomatoase tipice, distribuite individual, în cordoane sau formând inele caracteristice. Deşi formele histologice tipice sunt uşor de diagnosticat, aceste tipuri pot conţine variante morfologice, cum ar fi asocieri posibile cu infiltrate inflamatorii, arii de fibroză cu depozite de hemosiderină, calcificări, proliferări de celule musculare netede, diferenţieri condroide, care fac diagnosticul dificil. Într-adevăr, Boxer (8) a demonstrat capacitatea pluripotentă a celulelor mixomatoase, prin diferenţierea lor spre linii celulare variate.

Numeroşi patologişti (9,10) au afirmat că mixomul cardiac poate prezenta şi atipii extreme, celularitate crescută sau mitoze, fără ca aceste aspecte să afecteze prognosticul. Astfel, Wilson (9) a raportat un mixom atrial hipercelularizat ce mima un sarcom cardiac cu malignitate redusă. Castro şi colaboratorii (10) au confirmat observaţiile lui Loire (11), în ceea ce priveşte trăsăturile macroscopice şi microscopice ale mixoamelor, care sugerează sau nu natura embolizantă a tumorii, fără ca aceasta să aibă consecinţele metastazelor tumorale.

CONCLUZII

Deşi cele mai multe controverse privind histogeneza mixomului cardiac au fost rezolvate, se cunoaşte încă puţin despre stimulul responsabil pentru diferenţierea pluripotentă a celulei mixomului. Tabloul clinic variază în raport cu localizarea şi morfologia tumorii, iar identificarea tipului tumoral are la bază evidenţierea celulelor mixomatoase tipice într-o matrice mixoidă. Unele cazuri pot prezinta trăsături histologice neobişnuite care trebuie să alerteze patologistul în vederea unui diagnostic mai precis, pe baza unor studii imunohistochimice.

BIBLIOGRAFIE

1. Braunwald E. Bolile cardiovasculare. In: Braunwald E editor. *Harrison - Manual de medicină internă*. Bucureşti, Ed. Ştiinţelor Medicale, 2002, 661-749.
2. Virmani R. Cardiac Myxoma. In: Burke A., Virmani R editors. *Tumors of the Heart and Great Vessels*. Washington DC: AFIP, 1995, 21-47.
3. Silver MD. Cardiac tumors. In: Silver MD editor. *Cardiovascular Pathology*. New York: Churchill Livingstone, 2001, 491-523.
4. Burke AP, Virmani R. Cardiac myxoma – A clinicopathologic study. *Am J Clin Pathol* 1993; 100: 671–680.
5. Butcovan D, Arsenescu C, Borza C, Georgescu GIM. Cardiac myxoma: Case report of a recidivant cardiac myxoma. *Archives of the Balkan Medical Union*_2001; 1: 61 - 65.
6. Bell DA, Greco MA. Cardiac myxoma with chondroid features: a light microscopic study. *Hum Pathol* 1981; 12: 370-374.
7. Morales AR, Fine G, Castro A et al. Cardiac myxoma: a morphologic and histogenetic study. *Cancer* 1968; 22: 1156-62.
8. Boxer ME. Cardiac myxomas: an immunohistochemical study of histogenesis. *Histopathol* 1981; 12: 896-899.
9. Wilson CI, Kendall M, McLean RC. Cardiac myxoma with chondroid features. *Ann Diagn Pathol* 1999; 3: 309-314.
10. Fine G, Castro A, Morales AR et al. Cardiac myxoma: an assessment of histogenesis. *Hum Pathol* 1980; 12: 896-899.
11. Scridon T, Encică S. *Mixomul cardiac*. Cluj Napoca: Ed. Alma Mater, 2002, 8-29.

PARTICULARITĂŢI ALE VASCULARIZAŢIEI NODULULUI SINO-ATRIAL

M. Onciu, Liliana-Ana Tuţă, R. Baz, T. Leonte
Universitatea "Ovidius" Constanţa
Facultatea de Medicină

PARTICULARITIES OF THE SINOATRIAL NODE BLOOD SUPPLY(Abstract): The present study aims to identify the heart nodal system blood supply sources and especially those of the sinoatrial node. It included 50 unpreserved and preserved human hearts prelevated from subjects of both sexes (40 males and 10 females) aged 12 to 68, of Romanian (42) and non-Roumanian origin (8). The used denominations are those recommended by DiDio & Wakefield, based on splitting of the atrial walls into four quadrants (right and left, both anterior and posterior) which are further divided into three parts (medial, middle and lateral). We used special disection techniques and plastic mass injections followed by corrosion. Our results confirm the opinion shared by most authors, in favour of the predominance of the origin of sinoatrial node artery from the right coronary artery. The sinoatrial node was supplied by a unique source represented by the right coronary artery in 37 cases (74%) and by the circumflex artery in 8 cases (16%), and by a double source represented by two branches of the right coronary artery in 2 cases (4%) and of both coronary arteries in 3 cases (6%). The direct arterial branches to the sinoatrial node were represented mainly by the right anteromedial atrial artery with origin from the right coronary artery level with the medial third of the right anterior quadrant of the atrial wall. From the left coronary system, the left anteromedial artery is the one responsible with the sinoatrial node supply; the source is the circumflex artery and its origin is the medial third of the left anterior quadrant. Contrary to DiDio et al., we found in addition to the mainly unilateral blood supply, the bilateral one. We didn't find any case with a sinoatrial node artery originating from the trunk of the left coronary artery, or with an extracardiac origin. We may state there are no significant differences of the origin and distribution of the sinoatrial node artery related to sex or country of origin. Thus, we cannot fully confirm the theories about the influence of the general variation factors on the arterial origin. The aterosclerotic or thrombotic obstruction of the sinoatrial node artery may induce severe heart rhythm disturbances or even sudden death. **Key words**: CORONARY ARTERIES, SINOATRIAL NODE ARTERY

Tulburările de ritm cardiac reprezintă astăzi un fapt comun, cauzele lor fiind diverse. Este cert, însă, că printre ele se află şi cele legate de tulburări de irigaţie a sistemului cardio-vector.

Dezvoltarea importantă a chirurgiei cardiovasculare în ultimele decenii şi succesele obţinute în acest sector au fost posibile datorită eforturilor intense în vederea cunoaşterii precise a anatomiei cardiace, dar şi datorită diversificării metodelor de investigaţie şi medico-chirurgicale. Cazuistica studiată de numeroşi cercetători a relevat aproape de fiecare dată noutăţi în domeniu, permiţând, astfel, corectarea unor defecte anatomice sau tulburări funcţionale.

Importanţa deosebită a nodulului sinoatrial (NSA) în cadrul sistemului autonom cardiac a impus de-a lungul timpului necesitatea unei cercetări morfo-funcţionale atente. Cum, demult erau prezumate cauze vasculare ale tulburărilor de ritm cu punct de plecare acest nodul, o parte din aceste studii s-au concentrat asupra cunoaşterii irigaţiei sanguine acestuia. În evoluţia istorică a acestor cercetări au fost evocate numeroase date morfo-clinice care au relevat legătura strânsă între tipul şi nivelul obstrucţiei vasculare şi severitatea aritmiilor cardiace consecutive ; în unele cazuri acestea au dus la moarte subită.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a fost efectuat pe 50 inimi umane prelevate de la indivizi de ambe sexe, cu vârste cuprinse între 12 şi 68 de ani. Am utilizat următoarele metode : disecţia pe inimi proaspete şi formolizate, injectare-corodare.

Metoda de injectare-corodare constă în : disecţia pericardului şi separarea celor două vase mari (arterele aortă şi pulmonară), cateterizarea ostiumurilor coronarelor, injectatarea de masă plastică colorată, corodare progresivă şi controlată (în soluţie de NaOH încălzită la 80°C), urmărindu-se îndepărtarea grăsimii epicardice şi conservarea miocardului. Răcirea preparatului s-a făcut prin scufundarea timp de o oră în apă rece sau lăsarea timp de 24 de ore la temperatura camerei.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Keith şi Flack au arătat că nodulul sinusal este vascularizat de o arteră voluminoasă, pe care Gross şi Spalteholtz (1,2) au numit-o ramus cavae superioris, respectiv ramus cristae terminalis, iar Crăiniceanu (3) artera nutritivă a nodulului sinusal.

Analizând datele cuprinse în tabelul I se poate aprecia că nodulul sinoatrial este vascularizat de artere cu originea în coronara dreaptă, coronara stângă sau de ambele, fiind citate şi surse extracardiace (arteră bronhică). Unii autori au decelat cazuri cu origine directă în aorta ascendentă. Primul, în statitica noastră, este Gross (1921). Acesta găseşte că în 86% din cazuri artera nodului ia naştere în artera coronară dreaptă, în 4% originea este în circumflexă şi în 10% din cazuri în ambele. Crăiniceanu arată că în 68% din cazuri artera porneşte din coronara dreaptă, în 25% din circumflexă şi în 7% originea este dublă. Deşi, la o prima vedere, emergenţa din artera coronară dreaptă ar avea valori mari, există cercetători care atribuie un procent chiar mai ridicat - Domenech şi Orts-Liorca - 93,4%, respectiv 6,6% în artera circumflexă (1975). Alţii, precum DiDio et al. (4) sau Prates şi Suzuki dau valori mult mai mici (tab. I). Primii, pe un lot format de 100 de inimi sănătoase ce proveneau de la indivizi de ambe sexe (69 bărbaţi, 31 femei) şi de rase diferite (64 caucazieni şi 36 necaucazieni - negrii şi mulatri), folosind metode combinate de lucru (injectarea coronarelor cu gelatină colorată, amestecată cu o substanţă radioopacă, urmată de fixare în soluţie de formol 10% pentru 48 de ore, executarea de radiografii, disecţie) au obţinut următoarele rezultate :

- artera coronară dreaptă - 58% +/- 4,9% ;
- artera coronară stângă - 42% +/- 4,9%.

Irigarea era întotdeauna unilaterală, iar varianta extracardiacă nu a fost identificată. La rândul lor, Prates şi Suzuki, într-un studiu publicat în 1978, găsesc originea arterei nodulului sino-atrial în coronara dreaptă în 45,8% din cazuri.

Aşadar, cum se poate lesne observa, majoritatea autorilor pledează pentru predominanţa originii din artera coronară dreaptă ; iată alte exemple : Mouchet şi Noureddine (70%), Dubecq (77%), James şi Burch (60%) (38), Hromada (62%), Resnekov şi Lipp (60%), DiDio şi Wakerfield (60%), Clarke (70%), Busquet et al. (65%), Velican şi Velican (62%) etc.

TABELUL I

Variabilitatea de origine a arterei nodulului sinusal

AUTORI	Artera coronara		
	Dreapta	**Stânga**	**Ambele**
GROSS (1921)	86%	4%	10%
CRAINICIAU (1922)	68%	25%	7%
GÉRAUDEL (1925)	60%	20%	20%
MOUCHET AND NOUREDDINE (1926)	70%	--	--
DUBECQ (1927)	77%	23%	--
LASCANO (1943)	54,1%	45,9%	--
JAMES AND BURCH (1957,1958a)	61%	39%	--
JAMES AND BURCH (1958b)	60%	40%	--
SMITH (1962)	60%	40%	--
CLARKE (1965)	70%	--	--
RYBACK AND MIZERES (1965)	55%	45%	--
LIPPESTAD AND MÁRTON (1967)	60%	40%	--
VERHAEGHE AND HAUWAERT (1967)	40%	50%	10%
KENNEL AND TITUS (1968)	65%	35%	--
MANDARD ET AL. (1968)	64%	36%	--
ROMHILT ET AL. (1968)	60,8%	37,6%	1,6%
VOEGTLIN ET AL. (1968)	64%	36%	
HROMADA (1969)	62%	35%	1,25%
HROMADA AND VOBORIL (1970)	67%	33%	--
WAKEFIELD AND DiDiO (1970)	64%	36%	--
BEKEIER (1971)	55%	45%	--
DiDiO AND WAKEFIELD (1972)	60%	40%	--
GOLDREYER (1974)	60%	40%	--
DOMENECH AND ORTS-LLORCA (1975)	93,4%	6,6%	--
HADZISELIMOVIC (1978)	60%	40%	12%
HUTCHINSON (1978)	65%	35%	3%
OCHSNER AND MILLS (1978)	54%	46%	--
PRATES AND SUZUKI (1978)	45,8%	54,2%	--
BOKERIYA ET AL. (1984)	61,4%	38,6%	--
BUSQUET ET AL. (1984)	66%	34%	4%
DiDiO ET AL. (1995)	58%	42%	--
ONCIU ET AL. (2006)	76%	17%	7%

Pe materialul nostru, reprezentat de 50 de inimi provenite de la indivizi de ambe sexe şi naţionalităţi diferite, am găsit rezultate interesante. Deşi, am studiat şi alte elemente anatomice, accentul a fost pus pe studiul vascularizaţiei sistemului cardiovector şi, în special pe originea şi ditribuţia arterei nodulului sinusal. Nomenclatura folosită este cea recomandată de DiDio şi Wakefield în 1972 (5), bazată pe împărţirea domului atrial în 4 cadrane (drepte - anterior şi posterior şi stângi - anterior şi posterior), iar fiecare cadran l-am subdivizat în trei porţiuni (medială, mijlocie şi laterală). Astfel, potrivit studiului actual (tab. I-II, fig. 1), nodulul sinoatrial este irigat din sursă unică - ramuri ce provin din artera coronară dreaptă în 37 de cazuri (74%) (fig. 2), din artera circumflexă în 8 de cazuri (16%) şi dublă : 2 artere din coronară dreaptă - 2 cazuri, 4% şi în ambele coronare - 3 cazuri, 6% (fig. 3).

Distribuţia este următoarea :

1. Artera coronară dreaptă - 74%

TABELUL II

Originea arterei nodulului sinusal - studiu comparativ

Autor Origine	DiDio et al. (%)	Onciu et al. (%)
Artera coronară dreaptă	58 ± 4,9	78
Artera coronară stângă	42 ± 4,8	16
Ambele	-	6

a) artera atrială antero-medială dreaptă - 54% ;

b) artera atrială anterioară intermediară dreaptă - 6% ;

c) artera atrială postero-laterală dreaptă - 6% ;

d) artera atrială postero-medială dreaptă - 4%.

Artera atrială antero-medială dreaptă având originea în artera coronară dreaptă la nivelul 1/3 mediale a cadranului anterior drept al domului atrial are rolul principal în perfuzia sanguină a nodulului sinoatrial (fig. 2).

2. Artera circumflexă - 16%

a) artera atrială antero-medială stângă - 8% ;

b) artera atrială anterioară intermediară stângă - 4% ;

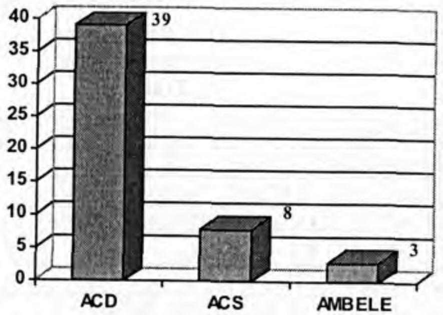


Fig. 1. Originea arterei nodulului sinusal - studiu comparativ (ACD-artera coronară dreaptă ; ACS-artera coronară stângă)

c) artera atrială postero-laterală stângă - 2 %

d) artera atrială antero-laterală stângă - 2% ;

Şi aici se observă că artera antero-medială stângă este responsabilă de irigarea nodulului sinusal atunci când sursa este artera circumflexă, iar locul desprinderii este 1/3 medială a cadranului anterior stâng al domului atrial.

Nu am identificat cazuri în care originea arterei nodulului să fie în trunchiul arterei coronare stângi. Spre deosebire de DiDio et al., noi am găsit, pe lângă o irigare preponderent unilaterală şi originea în ambele vase. Emergenţa extracardiacă nu am identificat-o.

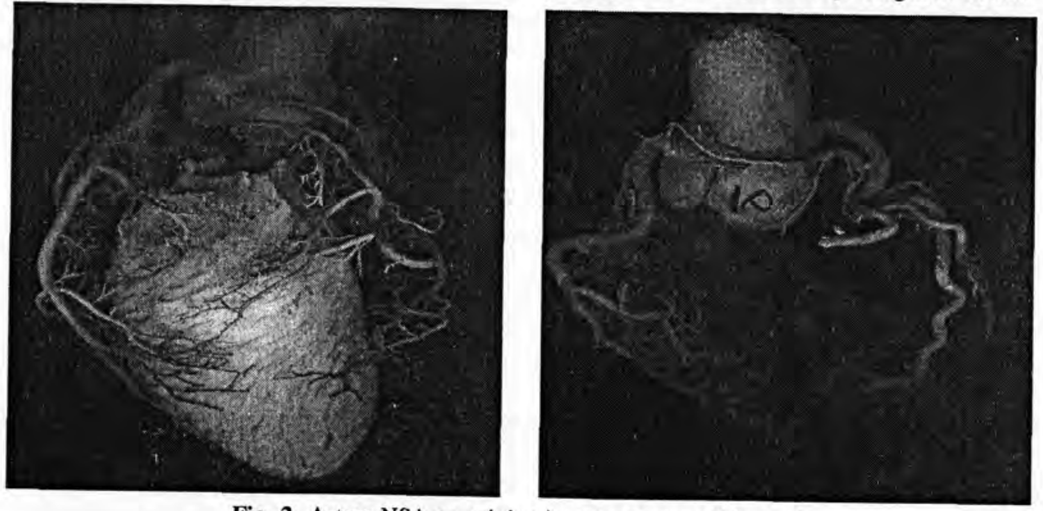
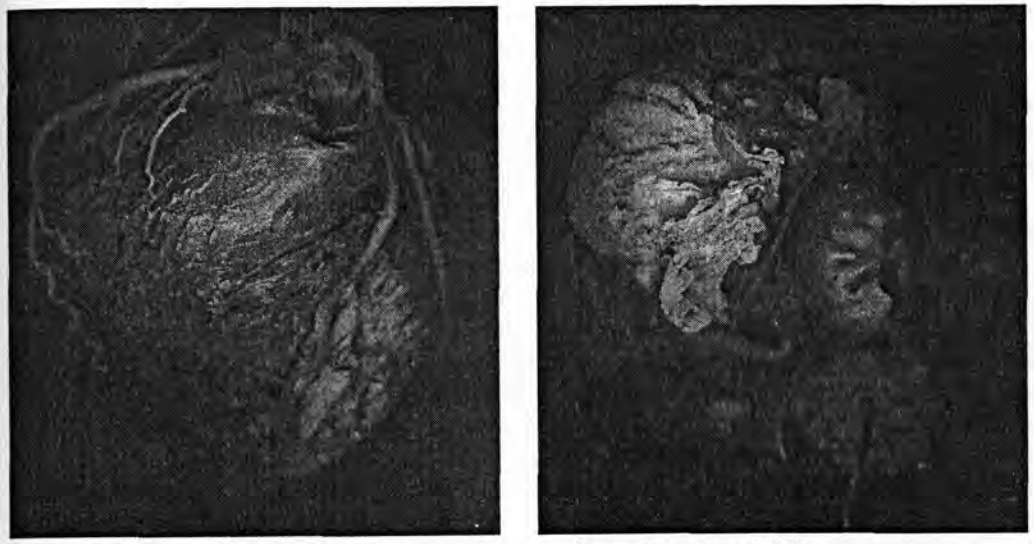


Fig. 2. Artera NSA cu origine în artera coronară dreaptă



A - vedere anterioară

B - vedere posterioară

Fig. 3. Artera NSA cu origine în ambele artere coronare

TABELUL III

Originea arterei NSA în funcţie de sex

Sex A. coronară	Bărbaţi (%)	Femei (%)
Dreaptă	82,5	60
Stângă	15	20
Ambele	2,5	20

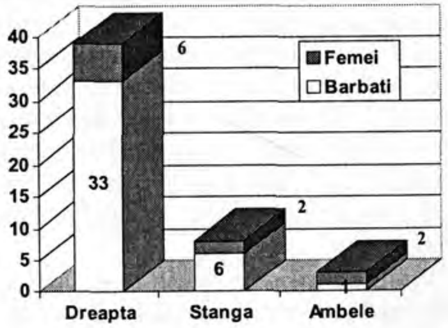


Fig. 4. Originea arterei nodului sino-atrial în funcţie de sex

TABELUL IV

Originea arterei NSA în funcţie de ţara de provenienţă

Provenienţa A. coronară	Români (%)	Străini (%)
Dreaptă	81	75
Stângă	14	12,5
Ambele	5	12,5

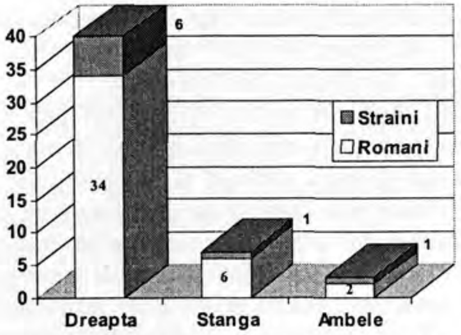


Fig. 5. Originea arterei nodului sino-atrial în funcţie de ţara de provenienţă

Putem aprecia, totuşi, că nu există diferenţe semnificative ale originii şi distribuţiei arterei nodulului sinusal în funcţie de sex sau de ţara de provenienţă (tab. III, IV; fig. 4, 5). Astfel, rezultatele noastre nu confirmă, în totalitate, teoriile referitoare la influenţa factorilor generali de variaţie asupra originii arterei. Pe viitor vom continua monitorizarea acestui aspect, lotul actual nefiind suficient de reprezentativ.

Velican şi Velican apreciază diametrul arterei nodulului sinoatrial la circa 1 mm (6). Măsurătorile noastre au relevat valori cuprinse între 0,8 şi 1,1 mm

În anumite condiţii pot apărea disfuncţionalităţi de cauză vasculară la nivelul nodulului sino-atrial ; este cazul obstruării cu plăci de aterom a trunchiurilor arterelor coronare sau, mai des, doar a arterei nodului. În unele cazuri de cardiopatie ischemică se constată angiografic stenoze obstructive de diverse grade ale acestui vas, iar examenul anatomopatologic postmortem a evidenţiat modificări structurale locale : infiltrarea cu ţesut gras a nodulului, depuneri de amiloid, fibroza musculaturii atriale etc. Şi în literatură sunt menţionate cazuri de moarte subită coronariană asociată obstrucţiei arterei nodulului sinusal. James (1977), Andersen et al. (1981), Versterby (1981) au constatat modificări semnificative doar la nivelul arterei nodulare (6).

De asemenea, am semnalat embolii cu punct de plecare plăcile de aterom localizate în segmentul proximal al arterei coronare drepte. Embolii de acest tip, care au determinat obstrucţii arteriale, au dus la tulburări grave de ritm cardiac şi, finalmente, la moarte subită cardiacă.

În final menţionăm ca interesul pentru cunoaşterea cât mai bună a vascularizaţiei acestui principal element al sistemului cardio-vector este foarte mare mai ales pentru domeniul chirurgiei cardiace. Astfel, stabilirea originii şi distribuţiei arteriale la nivelul nodulului sinusal poate evita lezări ale acestui vas în timpul intervenţiilor chirurgicale. Faptul este deosebit de important dacă ţinem cont că, uneori, postoperator, apar tulburările severe de ritm cardiac, aşa cum relevă unii autori (6).

CONCLUZII

Studiul actual a fost efectuat pe 50 inimi umane proaspete şi formolizate prelevate de la indivizi de ambe sexe, cu vârste cuprinse între 12 şi 68 de ani, de naţionalitate română (42 cazuri) sau nonromână (8 cazuri). Nomenclatura folosită este cea recomandată de DiDio şi Wakefield (1972), bazată pe împărţirea domului atrial în 4 cadrane (drepte – anterior şi posterior şi stângi – anterior şi posterior), iar fiecare cadran l-am subdivizat în trei porţiuni (medială, mijlocie şi laterală). Pentru aceasta am folosit tehnici speciale de disecţie, precum şi injectari cu masă plastică, urmate de corodări succesive.

Rezultatele obţinute confirmă pe cele ale studiilor anterioare, conform cărora originea arterei nodulului sinusal este în predominant la nivelul sistemului coronar drept (procentul devenind copleşitor în cazul dominanţei drepte). Astfel, nodulul sinoatrial este irigat din sursă unică - ramuri ce provin din artera coronară dreaptă în 37 de cazuri (74%), din artera circumflexă în 8 de cazuri (16%) şi dublă : 2 artere din coronară dreaptă – 2 cazuri (4%) şi în ambele coronare – 3 cazuri (6%). Irigarea propriuzisă a nodulului sinusal este asigurată în principal de artera atrială antero-medială dreaptă, cu originea în artera coronară dreaptă, la nivelul 1/3 mediale a cadranului anterior drept al domului atrial. În sistemul coronar stâng acest rol revine arterei antero–mediale stângi, sursa fiind artera circumflexă, iar locul desprinderii - 1/3 medială a cadranului anterior stâng al domului atrial.

Spre deosebire de DiDio et al., noi am găsit, pe lângă o irigare preponderent unilaterală şi originea în ambele sisteme coronare. În schimb, nu am identificat cazuri în care originea arterei nodulului să fie în trunchiul arterei coronare stângi şi nici emergenţa extracardiacă a acesteia.

Putem aprecia, totuşi, că nu există diferenţe semnificative ale originii şi distribuţiei arterei nodulului sinusal în funcţie de sex sau de ţara de provenienţă. Astfel, rezultatele noastre nu confirmă, în totalitate, teoriile referitoare la influenţa factorilor generali de variaţie asupra originii arterei. Pe viitor vom continua monitorizarea acestui aspect, lotul actual nefiind suficient de reprezentativ.

Obstrucţia aterosclerotică sau trombotică de diverse grade a arterei nodulului sinusal poate determina uneori grave tulburări de ritm cardiac şi chiar moarte subită.

BIBLIOGRAFIE

1. Gross L. *The Blood Supply to the Heart*. New York : B. Hoeber, 1921.
2. Spalteholz W. Die Koronararterien des Herzens. *Anat Anz Erg H* 1907 ; 30 : 141-153.
3. Crăinicianu A. Anatomische Studien ilber die Coronararterier. und experimentelle Untersuchungen aber ihre Durchgangigkeit. *Virchows Arch* 1922 ; 238 : 1-75.
4. Didio LJA, Lopes AC, Caetano AC, Prates JC. Variations of the origin of the artery of the sinoatrial node in normal human hearts. *Surg Radiol Anat* 1995 ; 17 (1) : 19-26.
5. Didio LJA, Wakefield TW. Origin, classification, nomenclature and incidence of the atrial arteries in normal human hearts, with special reference to their clinical importance. *Acta Cardiol* 1972 ; 27 : 565-595.
6. Velican C, Velican V. *Arterele coronare în cardiopatia ischemică*. Bucureşti : Ed. Medicală, 1992.

NOUTĂŢI

CORELAŢIA ÎNTRE ÎNCADRAREA ÎN CLASA NYHA ŞI NECESITATEA SPITALIZĂRII

Asocierea dintre clasele NYHA mai mari şi evoluţia pacienţilor cu insuficienţă cardiacă şi funcţie sistolică păstrată nu este bine cunoscută. Autorii au efectuat un studiu retrospectiv pe 988 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă şi fracţie de ejecţie > 45% care au participat la trialul DIG ; ei au estimat riscul de mortalitatea din toate cauzele, mortalitatea datorată insuficienţei cardiace, toate cauzele de spitalizare şi spitalizarea datorată agravării insuficienţei cardiace pe o perioadă medie de 38,5 luni. Pacienţii au avut o vârstă medie de 68 ani ; 48,1% au fost femei. În general, 23,4% din pacienţi au murit şi 19,9% au fost spitalizaţi din cauza agravării insuficieţei cardiace. Proporţia pacienţilor cu clasele I, II, III şi IV a fost de 19,9%, 58,0%, 20,9% şi 1,2% ; 14,7%, 21,1%, 35,9% şi respectiv 58,3% au murit din toate cauzele (p<0,001). Ratele respective pentru spitalizarea legată de insuficienţa cardiacă au fost 14,2%, 17,1%, 32,5% şi 33,3% (p<0,001). Comparativ cu pacienţii din clasa NYHA I, ajustat în funcţie de raţia hazard, mortalitatea de toate cauzele pentru pacienţii din clasele II, III şi IV a fost de 1,54 (95% CI 1,02-2,32, P=0,042), 2,56 (95% CI 1,64-24,01 p<0,001) şi respective 8,46 (95 %CI 3,57-20,03 P<0,001). Raţia hazard ajustată (95% CI) pentru spitalizarea datorată insuficienţei cardiace la pacienţii cu clasele II, III şi IV a fost 1,16 (0,76-1,77) (P=0,502), 2,27 (1,45-3,56) (P<0,01) şi 3,71 (1,25-11,02) (P=0,018). Clasele NYHA II, III şi IV au fost asociate cu un risc mai mare de spitalizare de toate cauzele. În concluzie, clasele NYHA mai mari au fost asociate cu rezultate mai slabe la pacienţii cu insuficenţă cardiacă şi funcţie sistolică prezervată (Ahmed A, Aronow WS, Jerome L et al. Higher New York classes and increased mortality and hospitalization in pacients with heart failure and preserved left ventricular function. *Am Heart J* 2006 ; 151 (2) : 444-450).

Corina Macahon

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 3

ŞTIINŢE FUNDAMENTALE

ARTICOLE ORIGINALE

INTERACTIONS BETWEEN ANGIOTENSIN II AND PHENYLEPRINE ON ISOLATED RAT RENAL ARTERIES AND VEINS

Aurica Ciobanu[1], B. Gurzu[1], Mihaela Beatrice Gurzu[2], B.C. Petrescu[3], Irina Luciana Dumitriu[1], Gh. Petrescu[1]
"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
School of Medicine
1 Department of Physiology
School of Bioengineering
3 Department of Ophthalmology
2 Clinic Rehabilitation Hospital Iaşi

INTERACTIONS BETWEEN ANGIOTENSIN II AND PHENYLEPRINE ON ISOLATED RAT RENAL ARTERIES AND VEINS (Abstract): It is know that not only decreased blood flow to the kidney but also obstruction of renal outflow may, in some instances, be a cause of hypertension. In this view were compared angiotensin (Ang) II responses and investigated interactions between Ang II and phenylephrine (Phe) on renal vessels. Studies were performed on renal artery and vein rings without endothelium obtained from young (4 months) and old (12 month of age) male Wistar rats. As compared with control contractions (40 μM KCl) there are no differences between renal artery and veins on Phe - or Ang II - induced contractions. Phe -induced contractions after 1 μM Ang II pretreatment were higher on renal veins than arteries. Ang II administered after 1 μM Phe could additional increase Phe - induced contractions only on renal veins. On the other hand, these differences between renal arteries and veins responses were significantly higher on rings obtained from old as compared those from young rats. These age-dependent differences between renal artery and vein reactivity can be a possible cause of input - output renal blood flow misbalance and might become important in some pathological states which associate sympathetic activation with hyperreninemia. **Key words**: RENAL ARTERY, RENAL VEIN, ANGIOTENSIN, PHENYLEPHRINE, AGE

The increased renal venous pressure can be follow by hypertension (1). However the implication of sympathetic nervous or renin-angiotensin systems contribute to this phenomenon remain unclear. The renal activity is importantly influenced by two major extrinsic control mechanisms, plasmatic hormones and the renal sympathetic innervation. In pathological states associated with neural or humoral control alterations there may be a deficit of the ability to excrete a sodium load, leading to a stressing of the cardiovascular system which may ultimately contribute to a chronically raised blood pressure. Two important examples that can potentially act in this way are circulating angiotensin II and the renal sympathetic nerves (2).

We compared angiotensin (Ang) II responses of rat renal artery and vein and investigated interactions between Ang II and phenylephrine (Phe) (an alpha 1 adrenergic agonist) at this level.

MATERIALS AND METHODS

Male Wistar rats (150-200 g body weight) were decapitated and exsanguinated. Left renal arteries and veins were rapidly removed, carefully cleaned of adhering connective tissues in modified Krebs-Henseleit solution (composition in mM: NaCl 118, KCl 4.8, $CaCl_2$ 2.5, $MgSO_4$ 1.6, KH_2PO_4 1.2, $NaHCO_3$ 25, glucose 5.5) and cut into 2 mm wide rings. Individual rings were then mounted between hooks in 2 ml tissue organ bath containing the modified Krebs-Henseleit solution at 37°C, bubbled continuously with 95% O_2 and 5% CO_2. A resting tension of 1 g was applied to each ring, and then allowed to equilibrate for 60 - 90 minutes before the start of the experiment. The bathing medium was renewed from 15 to 15 minutes. Changes in isometric tension were displayed using a force transducer, a PC-LPM-16 multifunctional I/O board and NiDaqWin software (National Instruments). The study conformed to the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals published in 1996 by the U.S. National Academy of Sciences and approved by the Ethics Committee of the "Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi. *Experimental design.* The experiments were performed in endothelium-denuded preparations with a stable baseline tension. After the equilibration period, the rat portal vein rings were initially stimulated with 40 mM KCl as a standard stimulus. The potassium solution had the same composition as the Krebs-Henseleit buffer used, except that NaCl had been completely replaced by an equimolar concentration of KCl. Preparations which can not keep the plateau minimum 10 minutes after attain maximum contraction were considered insufficiently viable and discarded. The amplitude of the induced contraction was considered as the control (100%) for further treatments. The test compounds were added to the organ bath in a maximal volume of 20 μl from stock solutions. To avoid tachyphylaxis, only a single response for Ang II and Phe was obtained in each ring preparation. To characterized interactions between Ang II and Phe we administered in pre-treatment, within 15 minutes before Ang II or Phe the other contractile agent.

Expression of results and statistical analysis. The results are expressed as the percentage of the control contraction (Acetylcholine, 10 mM; mean ± S.E.M.; nł6). Rings from different animals were used to obtain the number of experiments. From each animal, a ring was used only once in experimental procedures. Statistical significance was tested using one-way analysis of variance (ANOVA), completed with Bonferroni method (SigmaStat software, Jandel Corporation). $p<0.05$ was considered statistically significant.

Drugs used. Angiotensin II and phenylephrine were all obtained from Sigma. All other compounds used were of analytical grade. Angiotensin peptides were stored frozen as aliquots, which were defrosted as required on the day of experiment. Dilutions of all drugs were made in Krebs-Henseleit solution.

RESULTS

The dose dependent contractile effects of Ang II and Phe (0.1 μM, 1 μM and 10 μM) on rat renal artery and vein rings without endothelium are presented in fig. 1.

Contractions induced by Ang II and Phe are dose dependent and there are no significantly differences between arteries and veins on rings obtained from rats with the same age.

Administration of 1 μM Phe with 15 minutes before 1 μM Ang II abolished Ang II contractile effects on renal arteries rings and only reduced Ang II - induced contractions on renal veins (fig. 2). Administration of Phe induced a dose dependent sustained contraction on rat renal artery and vein rings without endothelium. Pretreatment with 1 μM Ang II amplify Phe - induced contractions on both renal arteries and veins (fig. 2). Venous responses were more

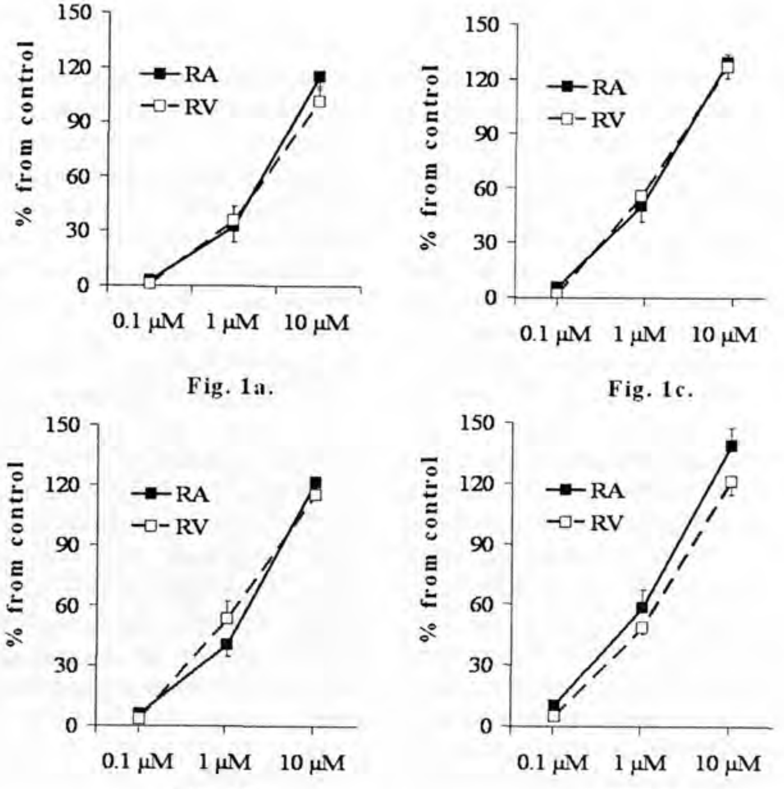


Fig. 1a.

Fig. 1c.

Fig. 1b.

Fig. 1d.

Fig. 1. Contractile effects of multiple doses of Ang II (a and b) and Phe (c and d) on renal artery (RA) and vein (RV) rings obtained from young (a and c) and old (b and d) rats. Results are presented as % from control contractions

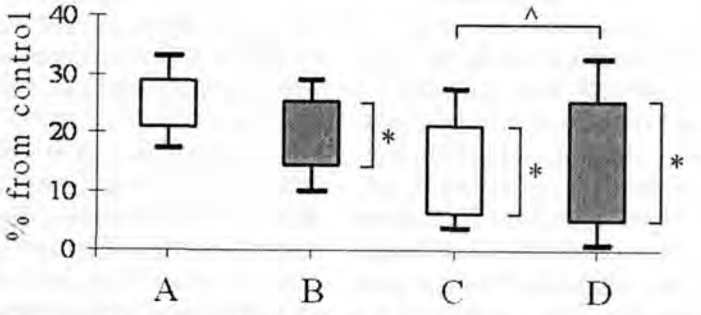


Fig. 2. Differences (bars) between contractions induced by 1 μM Phe after 1 μM Ang II pretreatment (A and B) or 1 μM Ang II after 1 μM Phe (C and D) on renal vein (upper edge of bars) and renal arteries (lower edge of bars) of young (open bars) and older (closed bars) rats. Results are expressed as % from control contraction (mean ± SEM). *: $p<0.05$ between arterials and venous contractile responses on the same animal; **#: $p<0.05$ between renal vein-artery contraction differences on young as compared with older rats**

powerfully that arterials.The differences between artery and vein rings are more important on old than young rats.

DISCUTIONS

Our result showed that even if renal arteries are capable to contract more to KCl (data not show) but there are no significant differences between contractions induced by Ang II and Phe as compared with controls between these two vessel types. Pretreatment with Ang II reduced Phe - induced contractions on both renal arteries and veins. Ang II administered on Phe plateau produce contraction only on renal veins rings and no response on renal artery rings. These results showed that Ang II and Phe alone will produce proportional contractions on renal vessels, higher on arteries. Ang II could additional increase Phe - induced tonic contractile responses only on veins.

There are numerous conditions which may result in transient or permanent secondary increased renal vein pressure on the basis of increased either intraperitoneal pressure (e.g. ascites or pregnancy) or elevated venous pressure after heart failure. Many studies indicate the increased renal vein pressure as a potential cause of hypertension on both humans and lab animals (1,3,4,5,6,7). The bidirectional interaction between the renin-angiotensin system and the sympathetic nervous system was studied in both human and animal hypertension models. Inhibition of the renin-angiotensin system could abolish the differences observed between normal and hypertensive rats in the noradrenaline-induced contraction in mesenteric vessels (8). Human studies show the reduced cardiovascular mortality with an angiotensin receptor blocker as compared with a sympatholytic agent (9). Vice-versa, suppression of renal sympathetic nerve activity increases renal excretory function and would be expected to shift arterial pressure to lower values (10,11). Our results suggest that in situations which associate increasing of both catecholamines an angiotensin levels, blood flow can be decreased on renal veins on a higher proportion than in arteries. Another interesting find of this study is age-dependence of venous contractile responses. Our preliminary dates showed same increase of venous contractile reactivity on obese ovariectomized rats (data not show). But a decrease of renal outflow can increase tissue pressure, decrease of blood flow to the kidney and that renal ischemia result in systemic hypertension.

CONCLUSIONS

Our experiments showed that angiotensins have similar amplificatory effects on catecholamines induced vasoconstriction on rat renal arteries and veins. But, administering Ang II during plateau of Phe can increase the vasoconstriction only on veins. So, on states which associate sympathetic activation with hyperreninemia, Ang II can contribute to misbalance between renal input (not supplementary modify by Ang II) and renal output (significantly reduced by Ang II). These differences between input and output of renal blood flow which are increasing with age could become important in pathological states (e.g. obesity) and may contribute to hypertension development.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported by funds from Romanian National Ministry of Education and Research (grants no. 1212/2006 CNCSIS). The dedicated and expert technical assistance of Mrs. Angela Antochi, Mrs. Carmen Macovei and Ms. Lucian Hartingher is greatly appreciated.

REFERENCES

1. Derrick JR, Van RAE, Blocker TG. Constriction of the renal vein—a new concept in renal hypertension. *Ann Surg* 1964 ; 160 : 589-595.
2. Johns EJ. Angiotensin II in the brain and the autonomic control of the kidney. *Exp Physiol* 2005 ; 90 (2) : 163-168.
3. Abitbol MM. Inferior vena cava compression in the pregnant dog. *Am J Obstet Gynecol* 1978 ; 130 (2) : 194-198.
4. Romen W, Mader-Kruse I. The basement membrane of the atrophic kidney tubule. An electron microscopic study of changes in rats. *Virchows Arch B Cell Pathol* 1978 ; 14, 26 (4) : 307-319.
5. Evans DJ, Silverman M, Bowley NB. Congenital hypertension due to unilateral renal vein thrombosis. *Arch Dis Child* 1981 ; 56 (4) : 306-308.
6. Cohen PG, Estes JW, Grissamore JM, Stone LB. Acute anuria and hypertension after left renal vein ligation : reversal after decompression of renal venous system. *South Med J* 1984 ; 77 (7) : 925-926.
7. Mendizabal S, Roman E, Serrano A, Berbel O, Simon J. Left renal vein hypertension syndrome. *Nefrologia* 2005 ; 25 (2) : 141-146.
8. Miquel R, Gisbert R, Serna E et al. Acute and chronic captopril, but not prazosin or nifedipine, normalize alterations in adrenergic intracellular Ca2+ handling observed in the mesenteric arterial tree of spontaneously hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2005 ; 313 (1) : 359-367.
9. Doumas MN, Douma SN, Petidis KM, Vogiatzis KV, Bassagiannis IC, Zamboulis CX. Different effects of losartan and moxonidine on endothelial function during sympathetic activation in essential hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2004 ; 6 (12) : 682-689.
10. Lohmeier TE. The sympathetic nervous system and long-term blood pressure regulation. *Am J Hypertens* 2001 ; 14 : 147-154.
11. Lohmeier TE, Hildebrandt DA, Warren S, May PJ, Cunningham JT. Recent insights into the interactions between the baroreflex and the kidneys in hypertension. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 2005 ; 288 : 828-836.

NOUTĂȚI

TELEFONUL MOBIL ŞI RISCUL APARIȚIEI DE TUMORI ALE GLANDEI PAROTIDE

Telefoanele mobile au fost introduse în Danemarca şi Suedia în anii '80. Acest fapt a condus la apariția de studii în populațiile daneză şi suedeză pentru a testa ipoteza că utilizarea telefonului mobil creşte riscul de tumori ale glandei parotide. Astfel, a fost inițiat un studiu populațional, pe indivizi cu vârsta între 20-69 ani, diagnosticați cu tumoră de parotidă, în perioada 2000-2002, în Danemarca şi unele regiuni din Suedia. Informațiile despre utilizarea telefonului mobil au fost culese de la 60 cazuri cu tumori maligne de parotidă (rata de răspuns-85%), 112 cazuri cu adenoame benigne pleomorfe (rata de răspuns-88%) şi 681 indivizi în grupul de control (rata de răspuns-70%). Pentru utilizarea regulată a telefonului mobil, indiferent de durată, riscul estimat pentru tumori maligne şi benigne a fost de 0,7 (IC95% = 0,4 ; 1,3) şi respectiv 0,9 (IC95% = 0,5 ; 1,5). Rezultate similare au fost constatate pantru o perioadă de 10 ani de folosire a telefonului mobil. Riscul estimat nu a crescut, indiferent de tipul de telefon şi de timpul de folosire. Autorii au concluzionat că ipoteza privind asocierea între apariția tumorilor parotidiene şi utilizarea telefonului mobil nu este susținută de acest studiu efectuat în Țările Nordice (Lönn S, Ahlbom A, Christensen HC et al. Mobile phone use and risk of parotid gland tumor. *Am J Epidemiol* 2006 ; 164 (7) : 637-643).

Alina Manole, Andrei Cristea

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 3

ŞTIINȚE FUNDAMENTALE ARTICOLE ORIGINALE

IMPORTANȚA EVALUĂRII IMPLANTELOR PERITONEALE ÎN DIAGNOSTICUL ŞI MANAGEMENTUL TUMORILOR OVARIENE SEROASE BORDERLINE

S. Andrei[1], Simona Stolnicu[2], Doinița Rădulescu[3], Simona Mocan[4], L. Puşcaşiu[1]
Spitalul Clinic de Urgență Târgu Mureş
1 Clinica de Ginecologie I
4 Laboratorul de Anatomie Patologică
Universitatea de Medicină şi Farmacie Târgu Mureş
Facultatea de Medicină
2 Disciplina de Morfopatologie
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
3 Disciplina de Morfopatologie

THE IMPORTANCE OF THE EVALUATION THE PERITONEAL IMPLANTS FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF THE OVARIAN SEROUS BORDERLINE TUMORS (Abstract) : Serous borderline tumours of the ovary represent a heterogeneous group of epithelial ovarian neoplasm. They are usually associated with a favourable outcome. Some of them have a worse prognosis. The most important prognostic factor is represented by the association with peritoneal implants (non-invasive and invasive). Tumours associated with non-invasive implants have an excellent prognosis and tumours associated with invasive implants have a fatal outcome. This article presents 15 serous borderline ovarian tumours, 12 associated with peritoneal implants, 2 of them with invasive implants and 10 with non-invasive implants. The authors present the main microscopic criteria for the diagnosis of peritoneal implants, their histogenesis and the importance for the management of these tumours. **Key words** : PERITONEAL IMPLANTS, OVARY, BORDERLINE TUMORS

Conform clasificării O.M.S. 2003, singurul criteriu care delimitează tumorile seroase borderline ovariene de cele maligne este invazia stromală (1). Aplicând acest criteriu, tumorile seroase borderline pot avea un aspect microscopic foarte variat, de la stratificare şi atipie minimă, până la proliferare papilară exuberantă, complexă, cu stratificare celulară şi atipie moderată. De cele mai multe ori, tumorile seroase borderline ovariene au o evoluție favorabilă. În unele cazuri însă, evoluția lor este fatală. Au existat numeroase studii care au încercat ca, în ciuda aspectului microscopic foarte variat, să stabilească factorii morfologici cu ajutorul cărora să poată determina prognosticul tumoral şi supraviețuirea pacientelor. Cele mai recente studii au demonstrat că cel mai important factor de prognostic pentru aceste tumori îl reprezintă asocierea lor cu implante peritoneale. Implantele peritoneale pot fi de tip non-invaziv sau invaziv. S-a demonstrat că asocierea cu implante non-invazive nu modifică prognosticul, în timp ce asocierea cu implantele invazive duce la o evoluție fatală. Scopul articolului de față este de a identifica principalele criterii de diagnostic microscopic a implantelor peritoneale, leziunile cu care pot fi confundate acestea, pe baza cazuisticii personale și a datelor din literatură.

MATERIAL ȘI METODĂ

Au fost revăzute un număr de 183 tumori ovariene seroase, din cadrul Laboratorului de Anatomie Patologică, Spitalul Clinic de Urgență Târgu-Mureș. Cazurile provin de la paciente internate și operate în Clinica de Ginecologie I a aceluiași spital, din perioada 2000-2005. Conform clasificării O.M.S. 2003 a tumorilor ovariene (1), din cele 183 de cazuri, au fost 114 tumori seroase benigne, 54 tumori seroase maligne și 15 tumori seroase borderline. Pentru acest studiu, au fost selectate doar tumorile seroase borderline, adică acele tumori care prezentau microscopic atipie citologică minimă sau moderată, stratificare celulară, absența invaziei stromale. Nu am întâlnit nici un caz de carcinom seros micropapilar și nici un caz în care tumora seroasă borderline să se asocieze cu microinvazie. Pentru fiecare caz în parte, trei patologi au evaluat secțiunile microscopice (S.S., D.R., S.M.), iar în cazul neconcordanțelor de diagnostic, acestea au fost rezolvate prin consens. În fiecare caz au fost evaluate un număr variabil de secțiuni, în funcție de dimensiunea tumorii, numărul de biopsii peritoneale efectuate, dimensiunea omentului, cu o medie de 8 secțiuni pe caz. Cele 15 cazuri au fost subdivizate în 2 subgrupe : tumori seroase borderline care nu au fost asociate cu implante peritoneale și tumori seroase borderline asociate cu implante peritoneale. Implantele peritoneale au fost împărțite în implante non-invazive (epiteliale și desmoplazice) și implante invazive.

REZULTATE

Dintre cele 15 tumori seroase borderline, în prima subgrupă au fost incluse 3 cazuri (tumori seroase borderline care nu s-au asociat cu implante peritoneale), iar în a două subgrupă 12 cazuri (tumori seroase borderline asociate cu implante peritoneale). Din cele 12 cazuri asociate cu implante peritoneale, 10 au fost asociate cu implante non-invazive și 2 cu implante invazive. Dintre cele 10 tumori asociate cu implante non-invazive, 4 s-au asociat cu implante non-invazive epiteliale și 6 cu implante non-invazive desmoplazice. Implantele non-invazive epiteliale au fost considerate acele implante în care s-a observat o proliferare epitelială de aspect papilar, deseori asociată cu prezența de corpi psamomatoși, înconjurată de spații clare, cu aspect de fantă la periferie și care se găsește pe suprafața peritoneului, sau la nivelul invaginărilor subperitoneale și nu prezintă reacție stromală (fig. 1).

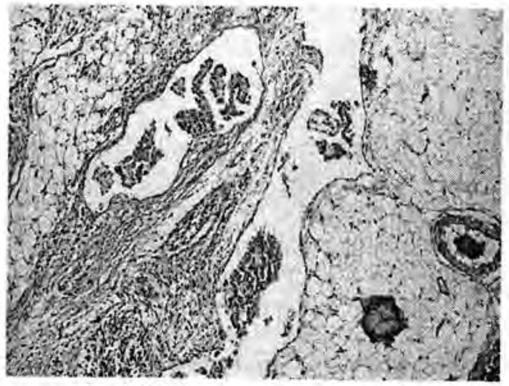


Fig. 1. Implant non-invaziv epitelial

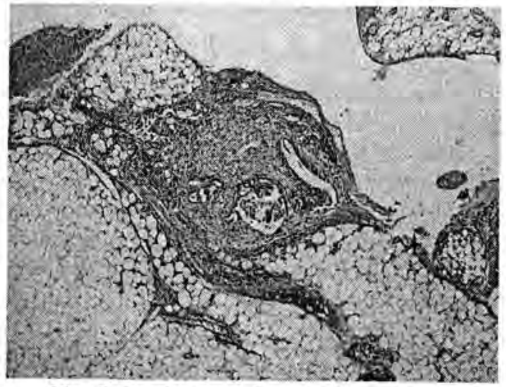


Fig. 2. Implant non-invaziv desmoplazic

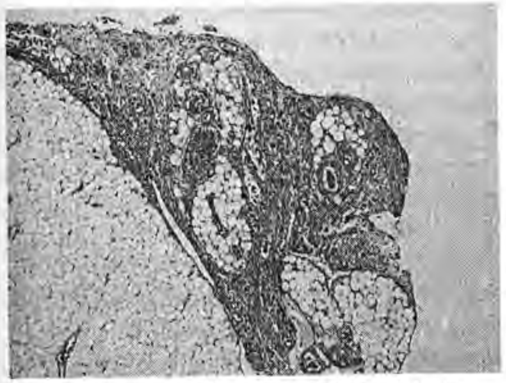


Fig. 3. Implant non-invaziv desmoplazic

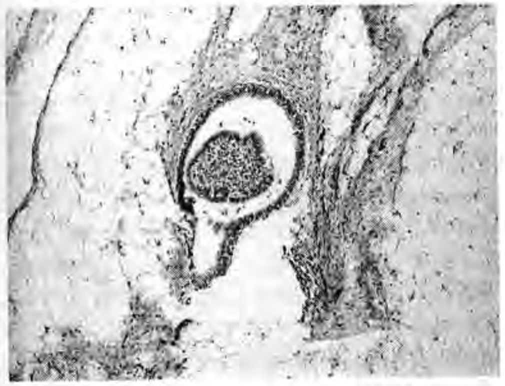


Fig. 5. Focar de endosalpingioză

Implantele non-invazive desmoplazice se caracterizează printr-o proliferare stromală marcată, în care apar câteva structuri glandulare mici, cu proiecții papilare și care se localizează pe suprafața peritoneului sau între lobulii de țesut adipos (fig. 2, 3)

Proliferarea stromală este mult mai accentuată decât cea epitelială și se asociază și cu un infiltrat inflamator acut sau cronic. Spre deosebire de implantele non-invazive, implantele peritoneale invazive se caracterizează printr-o proliferare tumorală care prezintă margini neregulate și infiltrează țesutul peritoneal (fig. 4).

Ele sunt constituite dintr-o proliferare de celule epiteliale atipice, care formează structuri glandulare și papilare, aspectul fiind asemănător cu al unui carcinom seros invaziv bine diferențiat. În 3 cazuri, implantele peritoneale non-invazive au fost asociate cu focare de endosalpingioză. În endosalpingioză apar glande mici și rotunde, dar delimitate de un epiteliu de tip tubar (format din celule ciliate, secretorii și intercalate) și care formează proiecții papilare (fig. 5).

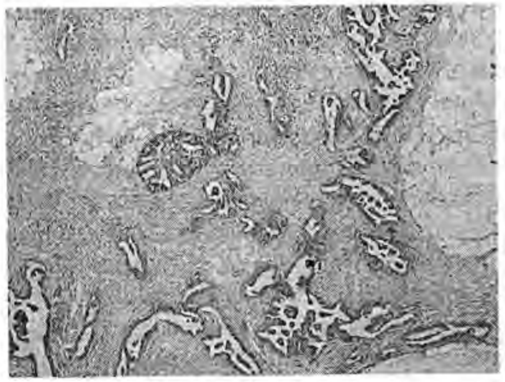


Fig. 4. Implant invaziv

Focarele de endosalpingioză nu au fost incluse în categoria implantelor peritoneale, ci doar au fost menționate în raportul final histopatologic. Nu a fost observată în nici un caz prezența a mai multe tipuri de implant asociate cu aceeași tumoră.

DISCUȚII

Deși tumorile borderline ovariene (numite și tumori cu potențial jos de malignitate, la limita malignității, cu proliferare atipică) au fost descrise pentru prima dată în 1929 de către Taylor și acceptate de către O.M.S. în 1973 și de către FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) în 1987, există încă și astăzi o serie de controverse cu privire la criteriile de definire, asocierea cu implantele peritoneale, factorii de prognostic și evoluția acestora (2).

Clasificarea tumorilor ovariene are la bază în primul rând criteriul histogenezei. Cea mai nouă clasificare O.M.S. din 2003, bazată pe acest criteriu include 9 categorii de tumori (1). Tumorile ovariene cu originea în epiteliul de suprafață și stroma subiacentă reprezintă cele mai frecvente tumori care se dezvoltă la nivelul ovarului (două treimi din totalul tumorilor ovariene). Din punct de vedere embriologic, epiteliul de suprafață al ovarului și stroma subiacentă dau naștere ductelor mulleriene. Ca urmare a ovulaţiei şi a distrugerii continue a epiteliului de suprafaţă, se dezvoltă chisturi de incluzie în stroma subiacentă, epiteliul fiind regenerat printr-un proces de reparare. Din aceste chisturi de incluzie se pare că se dezvoltă cea mai mare parte a tumorilor ovariene. Procesul de reparare la rândul lui, poate declanşa mutaţii şi activări ale oncogenelor precum, şi inactivări ale genelor tumorale supresoare, ceea ce are ca urmare dezvoltarea carcinomului ovarian (3). Clasificarea O.M.S. 2003 recunoaşte în cadrul acestei categorii de tumori 8 subgrupe: tumori seroase, mucinoase, endometrioide, cu celule clare, cu celule tranziţionale, scuamoase, epiteliale mixte şi nediferenţiate (1). Deşi subclasificarea lor are la bază aspectul componentei epiteliale, cuvântul „stromă" este inclus în denumirea lor deoarece stroma este prezentă în cantitate variabilă în toate subgrupele de tumori amintite, şi în unele cazuri chiar predomină. De asemenea, subclasificarea lor are la bază şi aspectul histologic şi tipul proliferării epiteliale. Dintre acestea, cele mai frecvente tumori sunt cele aparţinând categoriei de tumori seroase (30-40% din toate tumorile ovariene) (4).

Ca definiţie, tumorile seroase se caracterizează prin prezenţa unui epiteliu asemănător cu cel de la nivelul trompei uterine. Tumorile seroase pot fi: benigne, borderline şi maligne. Tumorile seroase benigne, care reprezintă 70% din tumorile seroase (chistadenomul, chistadenomul papilar, papilomul de suprafaţă, adenofibromul, chistadenofibromul) se caracterizează prin prezenţa unui epiteliu asemănător cu cel de la nivelul trompei uterine sau cu cel de suprafaţă ovarian şi care nu prezintă semne de atipie. Aceste tumori nu prezintă risc de recidivă locală şi nici de metastaze la distanţă. Tumorile seroase maligne reprezintă 20% din tumorile seroase (adenocarcinomul) şi sunt formate din celule asemănătoare cu cele de la nivelul epiteliului tubar, în formele bine diferenţiate, până la celule anaplazice, în formele slab diferenţiate. Aceste tumori au risc crescut de recidivă locală şi metastaze la distanţă. Între categoria tumorilor seroase benigne şi cea a tumorilor seroase maligne se găseşte a treia categorie, acea a tumorilor seroase borderline, sau cu malignitate redusă. Ele reprezintă 10% din tumorile seroase (4). Tumorile din această categorie se caracterizează prin proliferarea unui epiteliu de tip seros, stratificat (peste 4 straturi de celule), cu formare de micropapile sau de aspect cribriform, cu atipie minimă sau moderată, activitate mitotică redusă, grupuri de celule epiteliale „detaşate" de pe suprafaţa epiteliului, dar care nu se asociază cu invazia stromei. În această categorie a fost recunoscut un subtip aparte, numit carcinomul seros micropapilar, caracterizat printr-o proliferare exuberantă de micropapile fine, în jurul unor axe fibroase îngroşate, micropapilele fiind formate din celule epiteliale cubice, cu atipie minimă sau moderată. Cu alte cuvinte, tumorile seroase borderline prezintă aspecte histologice şi citologice intermediare între tumorile benigne şi cele maligne; ele prezintă o proliferare epitelială mai accentuată decât în tumorile seroase benigne, dar nu prezintă invazie stromală, caracteristică tumorilor seroase maligne. Tumorile seroase borderline au un prognostic mult mai bun decât tumorile seroase maligne, raportat la fiecare stadiu tumoral, supravieţuirea fiind de 90-95% la 5 ani şi de 80% la 20 de ani, în stadiile I-III (4). Principalul factor de prognostic este reprezentat de prezenţa implantelor peritoneale şi de aspectul microscopic al acestora. Ceilalţi factori investigaţi (citologia peritoneală pozitivă, aspectul micropapilar al tumorii, afectarea limfonodulilor regionali, aneuploidia) nu s-au dovedit a avea importanţă prognostică (4). În ceea ce priveşte carcinomul seros micropapilar, unii autori susţin că are de obicei un prognostic mai

rezervat decât restul tumorilor seroase borderline, dar există şi studii care au infirmat acest lucru (5,6,7). Pe de altă parte, carcinomul seros micropapilar se poate asocia cu implante peritoneale non-invazive sau invazive, cel asociat cu implante non-invazive având un prognostic mult mai bun.

În ciuda faptului că nu se asociază cu invazie stromală, două treimi din tumorile seroase borderline prezintă, conform datelor din literatură, implante peritoneale, unele se asociază cu tumori seroase peritoneale primare şi în ambele cazuri, se poate uneori observa invazia ţesutului subiacent (8).

Implantele peritoneale nu se numesc metastaze pentru că ele nu se formează prin diseminare pe cale sangvină sau hematogenă a celulelor tumorale din cadrul tumorii primare, ci acestea se desprind de la nivelul tumorii. De altfel, tumora primară de tip borderline nu se asociază cu invazie stromală, de aceea, celulele tumorale nu pot disemina pe cale sangvină sau limfatică. Mai ales tumorile ovariene exofitice se asociază cu implante peritoneale. Macroscopic, implantele peritoneale au de obicei dimensiuni mici, de câţiva milimetri diametru, până la maxim 1-2 centimetri. Există două tipuri de implante peritoneale: non-invazive şi invazive. Cele non-invazive sunt de tip epitelial şi desmoplazic. Implantele non-invazive epiteliale se caracterizează printr-o proliferare epitelială de aspect papilar, deseori asociată cu prezenţa de corpi psamomatoşi, înconjurată de spaţii clare, cu aspect de fantă la periferie şi care se găseşte pe suprafaţa peritoneului, sau la nivelul invaginărilor subperitoneale şi nu prezintă reacţie stromală înconjurătoare. În contrast, implantele non-invazive desmoplazice se caracterizează printr-o proliferare stromală marcată, în care apar câteva structuri glandulare mici, cu proiecţii papilare şi care se localizează pe suprafaţa peritoneului sau între lobulii de ţesut adipos. Proliferarea stromală este mult mai accentuată decât cea epitelială şi se asociază şi cu un infiltrat inflamator acut sau cronic. Dacă implantele sunt recente, atunci pe suprafaţa acestora pot apare focare de necroză, cu depozite de fibrină şi hemoragie (9). Atât implantele non-invazive epiteliale cât şi cele desmoplazice au un contur regulat şi uniform la periferie. Implantele peritoneale invazive se caracterizează printr-o proliferare tumorală care prezintă margini neregulate şi infiltrează ţesutul peritoneal. Ele sunt constituite dintr-o proliferare de celule epiteliale atipice, care formează structuri glandulare şi papilare şi care infiltrează ţesutul înconjurător, aspectul fiind asemănător cu al unui carcinom seros invaziv bine diferenţiat. Componenta epitelială este de obicei abundentă cantitativ, este dispusă într-o stromă bogată în fibre de colagen şi nu se asociază cu infiltrat inflamator Termenul de implant microinvaziv a fost utilizat pentru acele implante în care se observă doar câteva celule tumorale invazive, dar acest termen este controversat şi nu este folosit în practica curentă (10). Aproximativ 88% din implantele peritoneale sunt non-invazive şi doar 12% sunt invazive (4). În acest sens, datele obţinute din cazuistica personală sunt asemănătoare cu cele din literatură, deoarece, din cele 15 cazuri de tumori seroase borderline investigate, 83,33% s-au asociat cu implante non-invazive şi 16,66% cu implante invazive. Au fost efectuate studii care au demonstrat că implantele non-invazive se asociază cu un prognostic diferit faţă de cel al implantelor invazive (11,12,13,14,15,16,17,18). În timp ce prezenţa implantelor non-invazive nu modifică prognosticul tumorii şi nici supravieţuirea la 10 ani, prezenţa implantelor invazive se asociază cu un prognostic mai rezervat, peste 50% din paciente dezvoltă recurenţe locale şi supravieţuirea la 10 ani este de 33% (19). Există studii care nu au găsit nici o corelaţie între prezenţa implantelor invazive şi prognosticul nefavorabil.

Probabil acest lucru se explică prin faptul că definirea leziunilor nu a fost corectă, astfel încât implantele non-invazive desmoplazice au fost incluse în categoria implantelor invazive. Aspectul implantelor este heterogen, mai multe tipuri de implant pot coexista (non-invazive şi invazive), de aceea, este recomandat să se biopsieze mai multe implante pentru un diagnostic corect. În acest scop, chirurgul trebuie să efectueze concomitent cu extirparea tumorii ovariene şi omentectomie precum şi biopsii peritoneale multiple. Pe de altă parte, aspectul macroscopic al ţesutului respectiv poate fi normal, de aceea patologul trebuie să preleveze cât mai multe fragmente pentru a identifica toate tipurile de implante. Implantele invazive trebuie diferenţiate de incluziile epiteliale benigne sau de focarele de endosalpingioză. Incluziile epiteliale benigne se caracterizează prin prezenţa unor glande mici şi rotunde, delimitate de un epiteliu unistratificat, aplatizat sau cilindric, fără atipie sau activitate mitotică, şi înconjurate de o stromă fibroasă. În endosalpingioză apar de asemenea glande mici şi rotunde, dar delimitate de un epiteliu de tip tubar (format din celule ciliate, secretorii şi intercalate) şi care formează proiecţii papilare. De asemenea, implantele invazive trebuie diferenţiate de cele non-invazive, mai ales de tip desmoplazic. Pe lângă criteriile mai-sus menţionate, de fiecare dată când componenta epitelială o depăşeşte cantitativ pe cea stromală (peste o treime din implant este reprezentat de componenta epitelială), trebuie suspectată invazia (20). Implantele invazive trebuie diferenţiate şi de tumorile seroase borderline peritoneale primare, cu aspect identic microscopic cu implantele non-invazive, dar în care ovarele nu sunt afectate sau prezintă afectare minimă. De asemenea, implantele invazive trebuie diferenţiate de carcinoamele seroase peritoneale primare, în care ovarele au aspect normal sau sunt minim afectate. Diferenţierea trebuie făcută şi de hiperplazia de celule mezoteliale, care poate afecta focal suprafaţa peritoneului, dar în care nu se observă semne de atipie.

CONCLUZII

Cel mai important factor de prognostic în tumorile seroase borderline îl reprezintă prezenţa unor leziuni invazive în afara ovarului. De aceea, distincţia între implantele non-invazive şi cele invazive este critică. Implantele invazive sunt extrem de rare. În cazuistica studiată, din 15 cazuri, doar 2 s-au asociat cu implante invazive. Prezenţa lor indică de obicei cu un prognostic nefavorabil. Este importantă diferenţierea lor microscopică de implantele non-invazive precum şi de alte leziuni cu care pot fi confundate. Criteriile de diagnostic a implantelor trebuie să fie clare şi corect aplicate. Datorită potenţialului mullerian al mezoteliului peritoneal extraovarian de a da naştere la leziuni de tipul endosalpingiozei sau neoplasmelor seroase, unii autori sugerează că cel puţin o parte a implantelor peritoneale asociate cu tumori ovariene seroase borderline reprezintă tumori primare peritoneale independente, bazat pe conceptul unui sistem mullerian secundar, în care cavitatea peritoneală reprezintă o extindere a sistemului reproductiv. Cei mai mulţi autori susţin însă teoria implantării, dovedită şi de faptul că cele mai multe din tumorile care se asociază cu implante peritoneale sunt exofitice. În plus, studiile efectuate cu privire la cele două leziuni au dovedit că există o concordanţă genetică între modificările care apar în implantele non-invazive şi tumorile ovariene seroase borderline sincrone (pierderea heterozigozităţii pe cromozomul 17p13), dovedind faptul că implantele non-invazive reprezintă leziuni metastatice şi nu leziuni primare independente de tumora ovariană. Nu există însă date cu privire la implantele invazive (21). O altă teorie susţine faptul că tumorile seroase borderline asociate cu implante invazive reprezintă de fapt carcinoame ovariene seroase asociate cu metastaze peritoneale şi care nu au fost corect prelevate, în sensul că nu s-au depistat în momentul diagnosticului focarele de invazie. De aceea, pentru tumorile seroase borderline sub 10 cm diametru, trebuie să se preleveze câte un fragment din fiecare centimetru de tumoră iar pentru cele de peste 10 cm diametru, câte două fragmente din fiecare centimetru de tumoră. Pentru prognosticul leziunii şi managementul acesteia, cel mai important aspect rămâne cel histopatologic şi nu originea leziunii. Prezenţa microinvaziei în cadrul unui implant nu modifică prognosticul. Unii autori susţin că focarele de endosalpingioză reprezintă leziuni precursoare ale implantelor non-invazive. Este important pentru chirurg să depisteze şi să biopsieze toate implantele peritoneale pe care le identifică. Oncologul, pe de altă parte trebuie să trateze chimioterapic doar tumorile asociate cu implante invazive.

BIBLIOGRAFIE

1. Tavassoli FA, Devilee P. *Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon: IARC Press, 2003.
2. Taylor HC Jr. Malignant and semi-malignant tumors of the ovary. *Surg Gynecol Obstet* 1929 ; 48 : 204-230.
3. Auersperg N, Wong AST, Choi KC et al. Ovarian surface epithelium : biology, endocrinology and pathology. *Endocrin Rev* 2001 ; 22 : 255-288.
4. Prat J. *Pathology of the Ovary* : Philadelphia : WB Saunders, 2004.
5. Burks RT, Sherman ME, Kurman RJ. Micropapillary serous carcinoma of the ovary. A distinctive low-grade carcinoma related to serous borderline tumors. *Am J Surg Pathol* 1996 ; 20 : 1319-1330.
6. Slomovitz BM, Caputo TA, Gretz HF et al. A comparative analysis of 57 serous borderline tumors with and without a noninvasive micropapillary component. *Am J Surg Pathol* 2002 ; 26 : 592-600.
7. Deavers MT, Gershenson DM, Tortolero-Luna G et al. Micropapillary and cribriform patterns in ovarian serous tumors of low malignant potential. A study of 99 advanced stage cases. *Am J Surg Pathol* 2002 ; 26 : 1129-1141.
8. Sagal GH, Hart WR. Ovarian serous tumors of low malignant potential (serous borderline tumors). The relationship of exophytic surface tumor to peritoneal "implants". *Am J Surg Pathol* 1992 ; 16 : 577-583.
9. Bell DA, Weinstock MA, Scully RE. Peritoneal implants of serous borderline tumors : histologic features and prognosis. *Cancer* 1988 ; 62 : 2212-2222.
10. Silva EG, Kurman RJ, Russell P et al. Symposium : Ovarian tumors of Borderline Malignancy. *Int J Gynecol Pathol* 1996 ; 15 : 281-303.
11. Prat J. Ovarian tumors of borderline malignancy (tumors of low malignant potential) : a critical appraisal. *Adv Anat Pathol* 1999 ; 6 : 247-274.
12. McCaughey WTE, Kirk ME, Lester W. et al. Peritoneal epithelial lesions associated with proliferative serous tumors of ovary. *Histopathol* 1984 ; 8 : 195-208.
13. De Nictolis M, Montironi T, Tommasoni S et al. Serous borderline tumors of the ovary : a clinicopathologic, immunohistochemical and quantitative study of 44 cases. *Cancer* 1992 ; 70 : 152-160.
14. Kennedy AW, Hart WR. Ovarian papillary serous tumors of low malignant potential (serous borderline tumors). A long term follow-up study, including patients with microinvasion, lymph node metastasis and transformation to invasive serous carcinoma. *Cancer* 1996 ; 78 : 278-286.
15. Seidman JD, Kurman RJ. Subclassification of serous borderline tumors of the ovary into benign and malignant types. A clinicopathologyc study of 65 advanced stage cases. *Am J Surg Pathol* 1996 ; 20 : 1331-1345.

16. Prat J, De Nictolis M. Serous borderline tumors of the ovary. A long-term follow-up study of 137 cases, including 18 with micropapillary pattern and 20 with microinvasion. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1111-1128.
17. Eichhorn JH, Bell DA, Young RH et al. Ovarian serous borderline tumors with micropapillary and cribriform patterns: a study of 40 cases and comparison with 44 cases without these patterns. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 397-409.
18. Bell KA, Smith Sehdev AE, Kurmam RJ. Refined diagnostic criteria for implants associated with ovarian atypical proliferative serous tumors (borderline) and micropapillary serous carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 419-432.
19. Pettersson F. Annual report of the results of treatment in gynaecological cancer. Stockholm: *International Federation of Gynecology and Obstetrics,* 1991.
20. Scully RE., Sobin LH (WHO) *Histological typing of ovarian tumors.* 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag, 1999.
21. Zanotti KM, Hart WR, Kennedy AW et al. Allelic imbalance on chromosome 17p13 in borderline (low malignant potential) ovarian epithelial tumors. *Int J Gynecol Pathol* 1999; 18: 247-253.

NOUTĂŢI

MORFOMETRIE COMPUTERIZATĂ LIMFOCITARĂ - O METODĂ RAPIDĂ DE DIAGNOSTIC A METASTAZELOR LIMFOGANGLIONARE REGIONALE ÎN CANCERULUI TIROIDIAN PAPILAR

În scopul de a dezvolta o metodă rapidă de diagnostic a metastazelor de cancer tiroidian papilar, autorii realizează o investigaţie morfometrică asupra limfocitelor prezente în frotiurile obţinute prin puncţie limfoganglionară (limfoganglioni normali şi, respectiv, limfoganglioni cu metastaze). Utilizând un sistem computerizat de analiză de imagine şi un soft original, într-o primă etapă a fost creată o bază de date conţinând valorile medii, histogramele, rezultatele analizei de regresie şi a analizei discriminant. Această bază de date a fost utilizată ulterior pentru a defini un set de 8 trăsături morfometrice, care au permis caracterizarea a două populaţii distincte de limfocite: una din limfoganglionii cu metastaze, cealaltă din limfoganglionii normali. Pentru fiecare trăsătură morfometrică a fost stabilit un indice de diagnostic propriu. Cele 8 trăsături morfometrice selectate asigură o suprapunere minimă între cele două populaţii limfocitare, constituind substratul criteriilor de decizie (automată) pentru identificarea unui pacient cu patologie malignă. S-a stabilit că prezenţa metastazelor de cancer tiroidian papilar determină transformări semnificative în relaţia dintre limfocitele mici (diametru ≤ 7,5 mm) şi mari (diametru > 7,5 mm) din limfoganglionii cervicali. În baza setului de trăsături cantitative (inclusiv a valorilor de graniţă), a fost dezvoltat un sistem-expert de diagnostic, bazat pe transformările morfometrice din populaţia limfocitară din limfoganglionii cu metastaze versus populaţia limfocitară din limfoganglionii control. Trialurile clinice au arătat că, în toate cazurile, concluziile sistemului-expert de diagnostic au coincis cu diagnosticul histopatologic. Astfel, evaluarea trăsăturilor morfometrice ale limfocitelor, baza de date iniţială şi sistemul-expert de diagnostic fundamentează o metodă rapidă, automată, de diagnostic în metastazele regionale ale cancerului tiroidian papilar. Luând în considerare faptul că 30-50% din frotiurile obţinute prin puncţie conţin numai celule sanguine (tireocitele fiind absente), utilizarea metodei propuse poate îmbunătăţi semnificativ diagnosticul citologic în metastazele regionale ale cancerului tiroidian papilar (Kirillov V, Stebenyaeva E, Paplevka A, Demidchik E. A rapid method for diagnosing regional metastases of papillary thyroid cancer with morphometry. *Microsc Res Tech* 2006; 69: 721-728.)

Irina-Draga Căruntu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 3

ŞTIINŢE FUNDAMENTALE ARTICOLE ORIGINALE

STUDIUL INFLUENŢEI ATENOLOLULUI ASUPRA UNOR PARAMETRI FARMACOCINETICI AI LIDOCAINEI LA ŞOBOLANI

Irina Grădinaru[1], Cristina Mihaela Ghiciuc[2], M. Nechifor[2], G. Dumitriu[3], A. Doloca[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
1 Departamentul de Reabilitare Orală Complexă
2 Disciplina de Farmacologie
Facultatea de Farmacie
3 Disciplina de Biostatistică Medicală

RESEARCH ON THE INFLUENCE OF ATENOLOL ON LIDOCAINE PHARMACOKINETICS IN RATS (Abstract): The aim was to determine the influence of atenolol on lidocaine pharmacokinetics in rats for one hour interval of time (average of a dental intervention). The study was carried out on 2 groups of Wistar rats treated with saline solution (0.5 ml/kg), respectively with atenolol (1.5 mg/kg), administered orally 24 hours and 3 hours before intraperitoneal administration of lidocaine (1.5 mg/kg). Blood samples were collected before and 5, 10, 20, 30, 60 minutes after lidocaine administration. Lidocaine plasma concentrations were determined by HPLC. Some pharmacokinetic parameters of lidocaine were statistically significant higher ($p<0.05$, ANOVA) for the rats treated with atenolol compared with control group: Cmax (196.97 ± 2.15 ng/ml vs 125.29 ± 2.90 ng/ml), AUD (7734.07 ± 129.06 ng/ml x min vs 4478.57 ± 296.61 ng/ml x min), AUC_1 after 5 minutes (314.23 ± 6.59 ng/ml x min vs 190.71 ± 19.75 ng/ml x min). Tmax was 20 minutes, similar for both groups. Conclusion: local anesthesia with lidocaine might be enhanced in the presence of atenolol compared to controls. **Key words**: ATENOLOL, LIDOCAINE, PHARMACOKINETICS

O problemă de importanţă majoră pentru practica medicală o reprezintă obţinerea de informaţii cu privire la interacţiunile dintre anestezicele locale şi diferite clase de medicamente utilizate în tratamentul afecţiunilor cronice.

În acest context, scopul prezentului studiu a constat în evaluarea, la animalele de experienţă, a modului în care atenolol-ul influenţează parametrii farmacocinetici ai lidocainei, într-un interval de timp echivalent cu durata maximă a unei intervenţii sub anestezie locală cu lidocaină în sfera orală.

MATERIAL ŞI METODĂ

Materiale: Atenolol* comprimate a 50 mg (Terapia, România), Xilină* fiole cu soluţie 2% (Sicomed, România), Clorură de sodiu fiole cu soluţie 0,9% (Sicomed, România).

Metodă: Studiul experimental a fost efectuat pe şobolani albi din rasa Wistar, proveniţi de la Crescătoria Institutului de Igienă Iaşi, cu greutatea cuprinsă între 195-220 g. Şobolanii au avut acces nelimitat la hrană standardizată şi apă, fiind menţinuţi în condiţii normale ale ritmului circadian. Animalele au fost repartizate uniform pe sexe şi greutăţi, în două loturi, de câte 6 şobolani. Cu 24 ore şi, respectiv, cu 3 ore înainte de administrarea lidocainei s-au administrat, cu ajutorul sondei eso-gastrice:

- lotul 1 (martor, notat cu SM) – ser fiziologic, (0,5 ml/kg corp);

- lotul 2 (atenolol, notat cu SA) – atenolol (1,5 mg/kg corp).

În ziua experimentului s-a administrat la ambele loturi lidocaină, intraperitoneal, în doză de 1,5 mg/kg corp. S-au recoltat probe de sânge a câte 0,4 ml din plexul retroorbitar la momentul 0 (înainte de administrarea lidocainei) şi la 5, 10, 20, 30, 60 minute de la administrarea lidocainei, pentru a determina evoluţia concentraţiilor plasmatice în timp. Consecutiv fiecărei recoltări, s-au administrat 0,4 ml ser fiziologic prin sondă eso-gastrică.

Concentraţiile plasmatice ale lidocainei au fost determinate prin metoda HPLC. Pe baza datelor experimentale au fost calculaţi următorii parametri farmacocinetici: concentraţia plasmatică maximă (C_{max}), timpul la care se obţine concentraţia plasmatică maximă (T_{max}), aria de sub curba datelor experimentale (AUD), aria de sub curba concentraţiilor plasmatice ale lidocainei la 5 minute după administrarea lidocainei (AUC_1), aria de sub curba concentraţiilor plasmatice ale lidocainei până la atingerea concentraţiei plasmatice maxime (AUC_{max}), constanta vitezei de eliminare (k_{el}).

REZULTATE

Rezultatele au fost prelucrate statistic cu ajutorul programului Kinetica, versiunea 4.2. Parametrii farmacocinetici ai lidocainei la cele două loturi studiate sunt prezentaţi în tabelul I.

Concentraţiile plasmatice medii ale lidocainei administrate la şobolanii din cele două loturi, în funcţie de timp, sunt reprezentate grafic în fig.1. Analiza globală a curbelor concentraţiilor plasmatice medii ale lidocainei la cele două loturi indică faptul că, la lotul de şobolani trataţi cu atenolol, curba concentraţiei plasmatice medii a lidocainei este caracterizată prin valori mult mai mari (la unele momente, chiar duble) comparativ cu cea a concentraţiei plasmatice medii a lidocainei la lotul martor. Analiza comparativă a datelor arată că valorile C_{max} ale lidocainei la lotul tratat cu atenolol sunt cu 57,21% mai mari comparativ cu valorile lotul martor, diferenţele fiind semnificative statistic ($p<0,05$, ANOVA).

TABELUL I

Parametrii farmacocinetici ai lidocainei

Parametrul farmacocinetic	Lot martor	Lot tratat cu atenolol	Semnificație statistică
C_{max} (ng/ml)	125,29± 2,90	196,97±2,15	p<0,05, ANOVA
T_{max} (minute)	20	20	NS, Kruskal-Wallis
AUD (ng/ ml x min)	4478,57±296,61	7734,07 ± 129,06	p<0,05, ANOVA
AUC_1 (ng/ ml x min)	190,71± 19,75	314,23± 6,59	p<0,05, ANOVA
AUC_{max} (ng/ ml x min)	1147,02± 59,79	1954,32± 21,02	p<0,05, ANOVA
k_{el} (l/min)	0,018± 0,007	0,013± 0,001	p>0,05, ANOVA

NS-nesemnificativ statistic

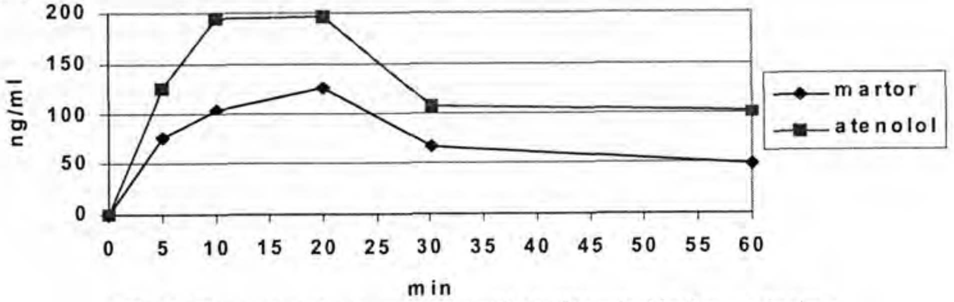


Fig. 1. Concentraţiile plasmatice medii ale lidocainei în funcţie de timp

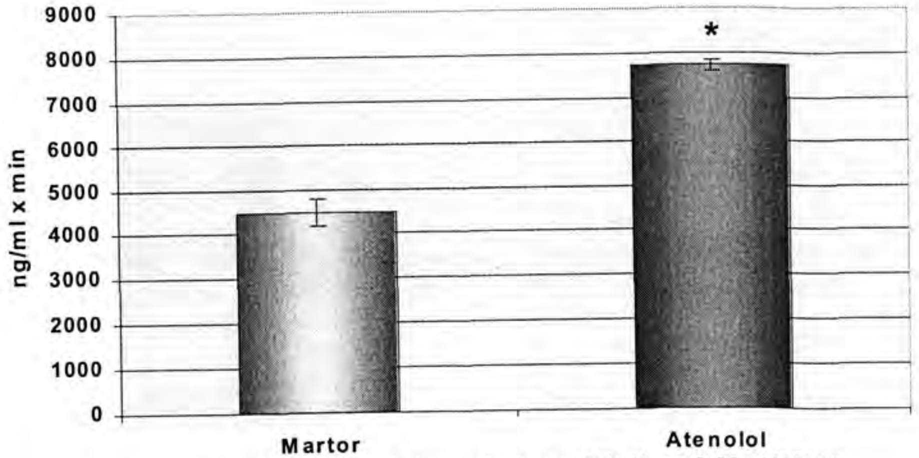


Fig. 2. Media valorilor şi deviaţia standard ale AUD (* $p<0,05$, ANOVA)

În urma analizei valorilor T_{max}, s-a constatat că la ambele loturi concentraţia plasmatică maximă a lidocainei a fost atinsă la 20 minute de la administrarea anestezicului local, diferenţele fiind nesemnificative statistic (test neparametric Kruskal-Wallis).

Analiza comparativă a datelor arată că valorile AUD la lotul tratat cu atenolol sunt cu 72,69 % mai mari comparativ cu valorile AUD de la lotul martor (fig. 2), diferenţele fiind semnificative statistic ($p<0,05$, ANOVA).

Valorile ariilor parţiale de sub curba concentraţiilor plasmatice ale lidocainei până la primul moment al recoltării (5 minute), AUC_1, la lotul tratat cu atenolol sunt cu 64,77% mai mari comparativ cu valorile AUC_1 de la lotul martor (fig. 3), diferenţele fiind semnificative statistic ($p<0,05$, ANOVA). Valorile ariilor parţiale de sub curba concentraţiilor plasmatice ale lidocainei până la atingerea concentraţiei maxime AUC_{max}, la lotul tratat cu atenolol sunt cu 70,38% mai mari comparativ cu valorile AUC_{max} de la lotul martor (fig.4),

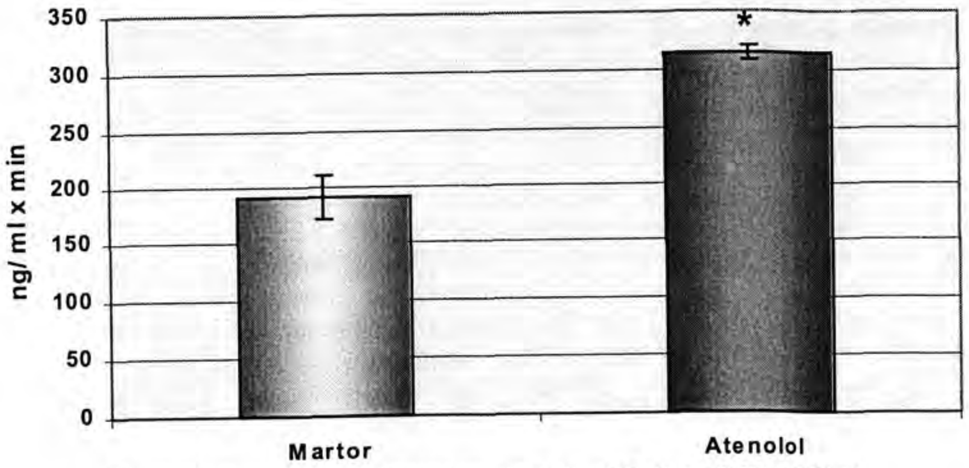


Fig. 3. Media valorilor şi deviaţia standard ale AUC_1 (* $p<0,05$, ANOVA)

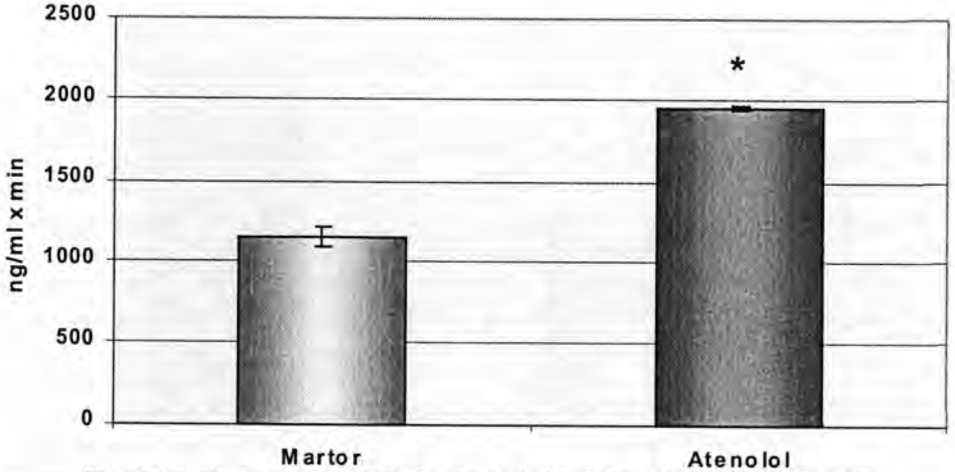


Fig. 4. Media valorilor şi deviaţia standard ale AUC_{max} (* $p<0,05$, ANOVA)

diferenţele fiind semnificative statistic ($p<0,05$, ANOVA).

Valorile k_{el}, la lotul tratat cu atenolol sunt cu 27,78% mai mari comparativ cu valorile k_{el} de la lotul martor, dar diferenţele nu sunt semnificative statistic ($p>0,05$, ANOVA).

DISCUŢII

Dozele de atenolol, respectiv lidocaină folosite în experiment, au fost corespunzătoare cu dozele terapeutice folosite la om. Pentru a fi evitate posibilele influenţe de natură cronofarmacocinetică, administrarea atenolol-ului la animalele de laborator s-a realizat dimineaţa la ora 8.00, lidocaina fiind administrată după 3 ore (moment în care se ating concentraţiile plasmatice maxime de atenolol). Alegerea acestor ore de administrare este motivată de datele din literatură care arată că există variaţii de ordin cronofarmacocinetic şi cronotoxicologic după administrarea de lidocaină la şobolan (1,2,3).

Datele obţinute arată că atenolol-ul administrat la şobolan cu 24 ore şi respectiv cu 3 ore înainte de administrarea lidocainei determină creşterea semnificativă statistic a C_{max} a lidocainei comparativ cu lotul martor ($p<0,05$, ANOVA). Aceste rezultate atrag atenţia asupra posibilităţii atingerii de concentraţii toxice de lidocaină în momentul utilizării acesteia ca anestezic local la cei care primesc atenolol. T_{max} a lidocainei a fost de 20 minute, moment care corespunde cu cel în care, efectul anestezic local este maxim la om. Analiza comparativă a valorilor ariilor de sub curba concentraţiilor plasmatice experimentale ale lidocainei în funcţie de timp (AUD) arată că din punct de vedere cantitativ, cantitatea de lidocaină care ajunge în organism este mult mai mare în cazul în care anterior se administrează atenolol. În ceea ce priveşte valorile ariilor parţiale aceasta demonstrează că, încă din primele momente după administrarea lidocainei, cantitatea de anestezic local este mult mai mare, ceea ce ar sugera faptul că anestezia locală/loco-regională cu lidocaină ar trebui să fie mai intensă în cazul tratamentului cu atenolol.

Spre deosebire de subiecţii umani la care lidocaina se administrează la nivelul ţesuturilor cavităţii orale, în cazul studiului nostru, lidocaina a fost administrată intraperitoneal.

Studii experimentale efectuate la iepuri au arătat că propranolol-ul (beta-blocant neselectiv) a determinat scăderea clearance-ului total al lidocainei, scăderea volumului de distribuţie şi scăderea semnificativă a AUC (4).

În ceea ce priveşte posibila influenţă a atenolol-ului asupra metabolizării lidocainei ea s-ar putea produce la nivelul citocromului P450 hepatic (5). Cercetările experimentale au demonstrat că lidocaina este metabolizată la nivelul citocromului P450 din microzomii hepatici (6). Recent s-a dovedit că CYP3A este principala izoformă implicată în metabolismul lidocainei atât la om cât şi la şobolan. CYP3A este izoforma majoră care metabolizează lidocaina atât în ficatul uman cât şi în cel de şobolan şi transformă anestezicul local în doi metaboliţi majori: monoetil-glicinexilididă (MEGX) şi 3-OH lidocaină (7). CYP3A este inductibilă în ficat (de exemplu, fenobarbitalul are un efect de inducţie asupra acestei izoforme, dar şi inhibabilă(8). Unul dintre mecanismele prin care atenolol-ul ar putea creşte parametrii sus menţionaţi ai lidocainei este reprezentat de deprimarea activităţii CYP3A.

CONCLUZII

În cercetarea efectuată pe şobolani nu s-au putut observa efecte de tip toxic ale lidocainei. Totuşi, este de remarcat faptul că prin creşterea, chiar pentru o durată limitată de timp a concentraţiilor plasmatice ale lidocainei, în anumite situaţii aceste efecte ar putea să apară. Putem aprecia că anestezia locală cu lidocaină poate fi mai intensă în prezenţa tratamentului cu atenolol.

BIBLIOGRAFIE

1. Bruguerolle B, Jadot G, Valli M, Bouyard L, Bouyard P. Chronopharmacokinetic study of lidocaine in the rat. *J Pharmacol* 1982 ; 13 (1) : 65-76.
2. Lemmer B, Portaluppi F. Chronopharmacology of cardiovascular diseases. In: Redfern P, Lemmer B editors. *Physiology and Pharmacology of Biological Rhythms. Handbook of Experimental Pharmacology.* New York, Heidelberg : Springer Press, 1997; 125 : 251-297.
3. Lemmer B. Chronopharmacokinetics: Implications for Drug Treatment. *J Pharm Pharmacol* 1999; 51 : 887-890.
4. Gawronska-Szklarz G, Bijos P, Feszak J, Drozdzik M, Goertz K, Wojcicki J. Effect of propranolol on lidocaine pharmacokinetics. *Pol Tyg Lek* 1990 ; 45 (23-24) : 473-475.
5. Flockhart DA, Tanus-Santos JE. Implications of cytochrome P450 interactions when prescribing medication for hypertension. *Arch Intern Med* 2002 ; 162 (21) : 2494-2495.
6. Oda Y, Imaoka S, Nakahira Y, et al. Metabolism of lidocaine by purified rat liver microsomal cytochrome P-450 isozymes. *Biochem Pharmacol* 1989 ; 38 : 4439-4444.
7. Bargetzi MJ, Aoyama T, Gonzales FJ, Meyer UA. Lidocaine metabolism in human liver microsomes by cytochrome P450IIIA4. *Clin Pharmacol Ther* 1989 ; 46 : 521-527.
8. Nakamoto T, Oda Y, Imaoka S, Funae Y, Fujimori M. Effect of Phenobarbital on the pharmacokinetics of lidocaine, monoethylglycinexylidide and 3-hydroxylidocaine in the rat: correlation with P450 isoform levels. *Drug Metab Dispos* 1997 ; 25 (3) : 296-300.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 3

MEDICINĂ DENTARĂ

ARTICOLE ORIGINALE

STUDIUL PRIVIND EVALUAREA PROBABILITĂŢII DE FRACTURĂ CORONARĂ LA RESTAURĂRILE DIN AMALGAM PE DINŢII LATERALI

S. Andrian, Gianina Iovan, Carmen Oncea, P. Teodorovici, M. Hasna
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
Disciplina de Dentistică Conservativă Cariologie

STUDY REGARDING CORONAL FRACTURE PROBABILITY IN POSTERIOR AMALGAM RESTORATIONS (Abstract): Despite minimal invasive orientation in restorative dentistry, in Romania the necessary for extensive restorative treatment in posterior teeth is still high. The silver amalgam still remains a social treatment option for such situation. The purpose of this study was to analyze the efficiency of a new method for analytical determination of the volume of restoration in posterior teeth, knowing that the risk for coronal fracture depends on the size of restoration. The study correlated the results obtained through this method with the real values (mathematically determined) of restorations and the anatomical crowns volumes in order to assess the risk fracture. Amalgam restorations of different types and sizes were placed in 24 extracted premolars and molars. A good global correlation was observed between the true and calculated value (98.321%). The best correlation was observed for MOD restorations (93.042%) while the worst coefficient was obtained for MO restorations (83.378%). The medium restorations presented o correlation of 99.288% and the extensive restorations had an index around 96.957%. This method is based on physics principles and objective measurement resulting in a good correlation with the real dimensions of cavities. Therefore it could be used to assess the risk of crown fracture in teeth with amalgam restorations. **Key words**: CROWN FRACTURE, AMALGAM RESTORATION, MINIMAL INVASIVE PROCEDURE

Amalgamul dentar este utilizat ca material dentar restaurativ de mai bine de 100 de ani, fiind considerat drept unul dintre cele mai vechi alternative terapeutice păstrate în uz în stomatologie. Conform statisticilor existente, numărul restaurărilor de amalgam aplicate de dentişti în anul 1979, în SUA, a fost estimat la 157 de milioane, faţă de anul 1990, când numărul acestora a fost de 96 de milioane din totalul de 200 de milioane de restaurări (1). În ciuda orientării minim invazive în odontoterapia restaurativă, necesarul de tratament restaurativ la dinţii laterali în România se menţine crescut, situaţie în care amalgamul de argint rămâne o soluţie socială care asigură succesul terapeutic pe termen lung. În restaurările extinse, există riscul fracturii coronare, accident care necesită ulterior măsuri terapeutice mutilante şi costisitoare. Din acest motiv numeroase studii au avut ca obiectiv evaluarea comparativă a volumelor restaurărilor şi ţesuturilor coronare restante, raportul rezultat reprezentând un factor important de predicţie al riscului de fractură coronară al dintelui tratat prin obturaţie de amalgam (2).

MATERIAL ŞI METODĂ

Scopul acestui studiu a fost acela de a analiza o nouă metodă de estimare a volumului restaurării la nivelul dinţilor posteriori, cu ajutorul volumelor determinate analitic, în încercarea de apreciere a riscului de fracturare coronară funcţie de dimensiunea obturaţiei prezente. În consecinţă s-a urmărit corelaţia dintre rezultatelor obţinute prin această metodă cu valorile reale (determinate matematic) ale volumelor restaurărilor şi coroanelor anatomice corespunzătoare şi determinarea riscului de fractură al dinţilor, funcţie de aceşti factori.

Studiul compară valorile proporţiei volumului restaurării (PVR) estimat cu valorile PVR-ului real, determinate analitic. PVR-ul estimat se calculează ca produsul dintre două rapoarte realizate între suprafaţa restaurării şi suprafaţa coronară, în cele două ipostaze imagistice, fotografia digitală ocluzală şi, respectiv, radiografia retro-dento alveolară (izometrică şi orto-radială). S-au utilizat două tipuri de dinţi posteriori (premolari şi molari), 3 design-uri de preparaţii (O, MOD şi MO) şi 4 dimensiuni diferite de cavităţi (mică, medie, mare şi extinsă).

Au fost selectaţi 24 de dinţi naturali extraşi, 12 premolari indemni, extraşi în scop ortodontic şi 12 molari cu leziuni odontale coronare minime. Premolarii au fost notaţi cu cifre romane de la I la XII, iar molarii cu litere de la A la L. Fiecare grup de 12 dinţi a fost împărţit în câte 3 subgrupe în funcţie de tipul restaurărilor de realizat O - ocluzale (VIII, III, I şi IV; K, H, J şi G), MOD - mezio-ocluzo-distale (XII, VI, X şi V; E, D, A şi B) şi MO - mezio-ocluzale (XI, VII, II şi IX; I, L, C şi F). La rândul său, fiecare subgrup a mai fost împărţit în 4 clase corespunzătoare mărimilor în limitele cărora s-au executat preparaţiile, respectiv: mici, medii, mari şi extinse. Preparaţiile au respectat principiile standard pentru restaurările de amalgam. Cele de dimensiuni mici au fost realizate astfel încât să corespundă restaurărilor de amalgam ideale (cu limitarea în profunzime până în dreptul joncţiunii amelo-dentinare), pe când preparaţiile foarte mari, au fost extinse nu doar în suprafaţă, ci şi în profunzime, fără să afecteze organul pulpar (2). Preparările medii şi respectiv mari s-au situat între cele două extreme, respectându-se clasificarea lui Mount care grupează trei tipuri de cavităţi în patru clase dimensionale, respectiv mici, medii, mari şi extinse (3).

După preparare, fiecare cavitate a fost obturată folosind amalgam capsulat non $\gamma 2$, pre-dozat (Kerr®). Prepararea amalgamului s-a realizat cu ajutorul unui amalgamator (Silamat®, 3500 rot./min, 5 sec.), iar condensarea materialului în cavităţi s-a obţinut prin utilizarea unor fuloare speciale de diferite dimensiuni.

Fiecare coroană dentară a fost cântărită înainte şi după obturare, pentru ca, prin diferenţă să se obţină masele restaurărilor realizate.

După 24 de ore toate obturaţiile au fost lustruite cu gume speciale pentru amalgam acţionate la instrumentarul rotativ cu viteze convenţionale, fotografiate cu o cameră foto digitală (Sony DSC W7) şi radiografiate retro-dento-alveolar, izometric şi orto-radial (fig. 1). Ulterior aceste radiografii au fost scanate cu ajutorul unui scaner (Genius-Colorpage HR7X-Slim) şi la fel ca şi fotografiile digitale, supuse programului de determinare a suprafeţelor interesate (Microsoft).

Valorile PVR-ului real au fost calculate împărţind volumul restaurării la volumul coronar. Pentru a calcula volumul restaurării s-a folosit formula densităţii, $\rho = m / V$. Masa restaurării a fost determinată prin realizarea a trei cântăriri, a coroanei dentare înainte şi după obturare, marja de eroare fiind aproximată la 0,01 g (măsurătorile au fost efectuate cu ajutorul unui cântar digital marca Detectmass-2500®). Densitatea amalgamului folosit la restaurarea dinţilor studiaţi a fost determinată separat prin măsurarea volumului şi cântărirea unor probe martor de amalgam. Astfel cunoscându-se ρ (7.533 g /cm^3) şi m, s-a calculat V - volumul (real) al restaurărilor (în cm^3 - ml).

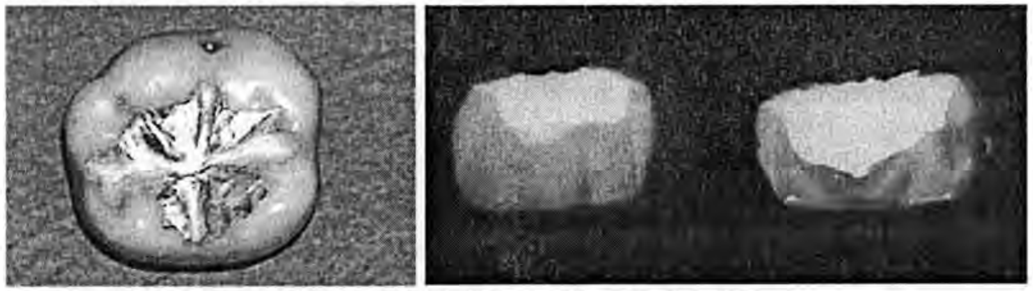


Fig. 1. Aspectul clinic şi radiografic al probei

Volumul coronar s-a determinat folosind un cilindru gradat (cu marcaj din 0,1 în 0,1 ml) după secţionarea în prealabil a coroanei anatomice de restul rădăcinii la nivelul joncţiunii amelo-cementare. Măsurătorile s-au realizat de două ori, marja de eroare fiind apreciată la 0,01 cm^3.

Valorile PVR-ului estimat s-au obţinut înmulţind rapoartele ce reprezintă proporţia restaurării în raport cu suprafaţa coronară, în cele două ipostaze imagistice, ce privesc obturaţiile din două planuri diferite şi perpendiculare între ele. Programul folosit în măsurarea suprafeţelor interesate a realizat toate măsurătorile de suprafaţă, trasând iniţial perimetrul coroanei dentare, anatomice, iar apoi al limitelor externe ale obturaţiei, pentru fiecare imagine separat.

Riscul de fractură coronară a fost considerat direct proporţional cu PVR-ul conform datelor din literatura de specialitate (2).

S-au folosit coeficienţi de corelaţie individuali la compararea valorilor celor două tipuri de PVR, pentru fiecare grup dentar, pentru fiecare tip de preparaţie şi, respectiv, pentru fiecare dimensiune.

TABELUL I

Valorile PVR-ului estimat şi real

Valori medii (minima-maxima)	PVR estimat		PVR real	
	Neprocesat	Procesat	Neprocesat	Procesat
Total	0,1236 (0,01375–0,3368)	0,32422 (0,1172–0,5803)	0,11488 (0,01206–0,311)	0,31878 (0,10981–0,5576)
Premolari	0,12887 (0,0219–0,3368)	0,3311 (0,1479–0,5803)	0,11268 (0,012–0,311)	0,31437 (0,1098–0,5576)
Molari	0,1184 (0,0137–0,2759)	0,31733 (0,1172–0,5252)	0,11709 (0,02323–0,248)	0,32325 (0,1524–0,4979)
O	0,1085 (0,0264–0,231)	0,311 (0,162–0,4814)	0,0932 (0,012–0,2028)	0,2858 (0,1098–0,4503)
MOD	0,2219 (0,1446–0,3368)	0,4665 (0,386–0,5803)	0,1945 (0,1106–0,311)	0,43407 (0,3325–0,5576)
MO	0,0405 (0,0137–0,0857)	0,1951 (0,1172–0,2928)	0,05731 (0,0265–0,0943)	0,234 (0,1627–0,3072)
Cavitate mică	0,06421 (0,0137–0,1501)	0,2273 (0,1172 – 0,387)	0,0578 (0,01206–0,1449)	0,2185 (0,1098–0,3807)
Cavitate medie	0,1005 (0,0356–0,1972)	0,3004 (0,1888–0,444)	0,0977 (0,041–0,184)	0,2983 (0,2025–0,4289)
Cavitate mare	0,1323 (0,0342–0,2666)	0,342 (0,185 – 0,516)	0,1233 (0,0678–0,1945)	0,3442 (0,2604–0,441)
Cavitate extinsă	0,1975 (0,0551–0,336)	0,4269 (0,2347–0,5803)	0,1811 (0,0796–0,311)	0,4139 (0,2822–0,5576)

REZULTATE

În tabelul I sunt prezentate rezultatele care caracterizează valorile PVR-ului estimat şi ale PVR-ului adevărat, neprocesate şi procesate (aplicându-se media geometrică între rapoartele care arată riscul de fracturare, prin prisma celor 2 dimensiuni) în funcţie de tipul de dinţi folosiţi, tipurile de obturaţii realizate şi dimensiunile acestora. Rezultatele sunt prezentate sub forma de valori medii şi, respectiv, valori extreme - minimă şi maximă, în paranteze. Valorile medii au fost calculate prin realizarea mediei aritmetice între valorile caracteristice celor 3 categorii discutate, respectiv : dinţii - premolari (12), molari (12) ; obturaţii - O (8), MOD (8), MO (8) şi dimensiunile obturaţiilor - mici (6), medii (6), mari (6), extinse (6).

Coeficienţii de corelaţie au fost calculaţii între valorile procesate ale PVR -ului estimat şi valorile procesate ale PVR–ului real. Această procesare constă în extragerea radicalului din rezultatele obţinute, respectiv din produsul celor două rapoarte pentru PVR-ul estimat (media geometrică) şi raportul dintre volumul restauraţiei şi volumul coronar pentru PVR-ul adevărat. Se constată un coeficient de corelaţie (notat Cc în tabelele II, III şi IV) între PVR-ul estimat şi cel adevărat de 98,321% - în raport cu toţi dinţii analizaţi.

Coeficienţii de corelaţie obţinuţi în funcţie de tipurile de dinţi folosiţi, tipul restaurărilor şi dimensiunile obturaţiilor sunt prezentaţi în tabelele II, III şi respectiv IV.

Astfel se constată un coeficient de corelaţie de 94,928% pentru premolari şi 98,17% pentru molari. Corelaţia cea mai bună se observă în cazul obturaţiilor MOD - 93,042%, pentru ca în cazul celor de tip MO să se constate cel mai slab coeficient de corelaţie (83,378%). Pentru restaurările de tip O, corelaţie s-a situat în jurul valorii de 91,921%. Raportându-ne la dimensiunile obturaţiilor s-a constatat un coeficient de corelaţie minim de 96,121% pentru cavităţile mici şi maxim de 99,325% pentru cele mari. Obturaţiile medii prezintă o corelare de 99,288%, iar cele extinse de 96,957%.

Riscul de fracturare coronară s-a obţinut realizând media geometrică dintre rapoartele Suprafaţa restaurată/Suprafaţa coronară, obţinute în cele 2 ipostaze imagistice, care constitue de fapt PVR-ul procesat. Pentru fiecare dinte în parte, riscul de fracturare este prezentat în tabelul V.

Astfel se constată o corelaţi=e optimă între riscul de fracturare estimat (prin această metodă) şi riscul de fracturare real în cazul dinţilor : III, I, IV, XII, VI, V, XI, VII, IX, K, H, J, G, E, D, A, B şi L cuprinsă între 85,63% în cazul XI şi 99,73% în cazul J. Cele mai slabe corelaţii s-au observat în cazurile VIII (obturaţie O mică) - 67,54% şi II (obturaţie MO mare) - 75,84%, de la

TABELUL II

Coeficienţi de corelaţie funcţie de dinţii folosiţi

	Premolari	Molari
Număr dinţi	12	12
Cc	94,928%	98,170%

TABELUL III

Coeficienţi de corelaţie funcţie de tipul restaurărilor

	O	MOD	MO
Număr dinţi	8	8	8
Cc	91,921%	93,042%	83,378%

TABELUL IV

Coeficienţi de corelaţie funcţie de dimensiunile obturaţiilor

Dimensiunea	Cavitate mică	Cavitate medie	Cavitate mare	Cavitate extinsă
Număr dinţi	6	6	6	6
Cc	96,121%	99,288%	99,375%	96,957%

TABELUL V
Riscul de fracturare

	RVP estimat		RVP real	
	neprocesat	**procesat**	**neprocesat**	**procesat**
VIII	0,02644	0,16260	0,01206	0,10985
III	0,07315	0,27046	0,06882	0,26235
I	0,11399	0,33763	0,10150	0,31860
IV	0,19993	0,44713	0,15044	0,38786
XII	0,15018	0,38754	0,11061	0,33259
VI	0,19722	0,44410	0,18067	0,42506
X	0,26666	0,51640	0,18204	0,42667
V	0,33684	0,58038	0,31100	0,55760
XI	0,02190	0,14799	0,02986	0,17282
VII	0,03567	0,18886	0,04444	0,21080
II	0,03901	0,19755	0,06784	0,26047
IX	0,08579	0,29291	0,09439	0,30723
K	0,02841	0,16857	0,02323	0,15241
H	0,07580	0,27532	0,06784	0,26047
J	0,11889	0,34480	0,11912	0,34515
G	0,23182	0,48147	0,20287	0,45041
E	0,14467	0,38035	0,14499	0,38078
D	0,18255	0,42725	0,18403	0,42898
A	0,22189	0,47105	0,19453	0,44106
B	0,27591	0,52527	0,24859	0,49859
I	0,01375	0,11727	0,02654	0,16293
L	0,03874	0,19683	0,04102	0,20255
C	0,03426	0,18510	0,07481	0,27353
F	0,05512	0,23478	0,07964	0,28220

premolari şi respectiv C (obturaţie MO mare) - 67,67% şi I (obturaţie MO mică) - 71,99%, de la molari (tabelul VII). Cazurile F (cavitate MO extinsă) - 83,16% şi X (cavitate MOD mare) - 82,62% au prezentat o corelare la limită.

DISCUŢII

Conceptul central al terapiei moderne a cariei dentare subliniază că cea mai mică pierdere de substanţă nobilă amelo-dentinară ar trebui considerată o "plagă serioasă", iar principalul scop al stomatologiei ar trebui să fie "păstrarea sănătăţii naturale a structurii dentare"(4). Principiul minim invaziv în abordarea tratamentului cariilor dentare înglobează capacitatea stomatologilor de a detecta, diagnostica, intercepta şi nu în ultimul rând, de a trata leziunile carioase la un nivel microscopic. Respectarea acestui principiu presupune aplicarea mai multor metode terapeutice nonchirurgicale, precum şi recunoaşterea conceptului cheie în tratamentul cariei dentare conform căruia, aceasta ar trebui considerată o boală infecţioasă (5). În faţa unor leziuni extinse, alegerea între o restaurare directă cu materiale plastice şi una indirectă realizată în laborator este dificilă, până în acest moment neexistând un acord printre practicieni (6). În orice caz, riscul de fractură coronară în restaurările cu amalgam este mare şi devine direct proporţional cu volumul restaurării. Acest fapt este explicat, prin diferenţa mare care există între comportamentul termic al amalgamului şi cel al ţesuturilor dure dentare, coeficienţii de contracţie şi dilatare termică ai amalgamului fiind mult mai mari faţă de cei ai smalţului şi ai dentinei (7). Am încercat să evaluăm o metodă de estimare a volumului unei restaurări de amalgam în 4 situaţii clinice şi 3 tipuri de cavităţi, ulterior acesta fiind raportat la volumul coronar, valoarea obţinută fiind direct proporţională cu riscul de fractură a dintelui respectiv (2). Această metodă obiectivă, noninvazivă, rapidă şi ieftină este accesibilă unui număr mare de medici stomatologi, necesitând o dotare minimală a cabinetului. La ora actuală camera intraorală nu mai este considerată un mijloc accesoriu de diagnostic, ci un instrument necesar, utilizat cu succes în foarte multe situaţii clinice, în cazul de faţă fiind considerată optimă pentru obţinerea fotografiilor ocluzale digitale. Combinarea unui astfel de instrument cu un dispozitiv radiografic digitalizat asigură dotarea necesară pentru a pune în aplicare metoda de estimare a PVR-ului, analizată în acest studiu (8).

CONCLUZII

Gradul mare de corelaţie dintre valorile PVR-ului estimat şi cele ale PVR-ului real, nu este surprinzător având în vedere că metodele de determinare ale celor două variabile, se bazează amândouă pe principii fizice şi măsurători obiective. Se consideră că valorile PVR-ului estimat pot fi calculate relativ rapid. În medie, trasarea ariilor şi calculul matematic nu au durat mai mult de 4 minute, pentru fiecare dinte.

Corelaţiile strânse şi semnificative dintre PVR-ul real şi cel estimat, demonstrate în cazul tuturor grupelor şi subgrupelor analizate dovedesc eficacitatea acestei metode. În consecinţă putem concluziona:

- metoda de determinare a volumelor proporţionale se bazează pe principii fizice şi măsurători obiective, care explică corelaţiile foarte mari care s-au obţinut între rezultatele metodei şi valorile reale;
- metoda este noninvazivă, rapidă, eficientă, nu necesită echipamente speciale şi nu este costisitoare;
- PVR-ul estimat poate fi considerat un parametru eficace de măsurare a gradului de risc la fracturare a coroanelor dentare reconstituite prin obturaţii extinse;
- metoda are adresabilitate pentru o gamă foarte largă de situaţii clinice posibile, constituind un criteriu obiectiv în stabilirea planului de tratament, cu diferenţierea clară a cazurilor care necesită reconstituiri directe, faţă de cele care necesită reconstituiri protetice;
- vor fi necesare studii suplimentare care să extindă aplicabilitatea acestei metode la cazurile clinice în care reconstituirile s-au realizat cu materiale bioadezive estetice, având în vedere larga utilizare a acestora în practica stomatologică.

BIBLIOGRAFIE

1. Homewood CI. Cracked tooth syndrom-incidence, clinical findings and treeatment. *Austral Dent J* 1998; 43: 217-222.
2. Studervant JR, Bader JD, Shugars DA, Steet TC. A simple method to estimate restoration volume as a possible predictor for tooth fracture. *J Prosthet Dent* 2003; 90: 162-167.
3. Mount J, Hume VR. A revised classification of carious lesions by site. *Quint Int* 1997; 28: 301-303.
4. Fejereskov O, Kidd EAM. *Dental Caries: The Disease and Its Clinical Management*. London: Blackwell Munksgaard, 2003.
5. Andrian S. *Tratamentul minim invaziv al cariei dentare*. Iaşi: Ed. Princeps Edit, 2002.
6. Heft MV, Gilbert GH, Dolan TA, Foerster U. Restoration fractures, cusp fracture and root fragments in a diverse sample of adults: 24-month incidence. *J Am Dent Assoc* 2000; 131: 1459-1464.
7. Baum L, Phillips RW, Lund M. *Textbook of Operative Dentistry*. Philadelphia: Saunders Comp, 1998.
8. Covey DA, Kent DK, Dunning DG, Koka S. Qualitative and quantitative determination of dental amalgam restoration volume. *J Prosthet Dent* 1999; 82: 8-14.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 3

STUDIU PARACLINIC DE URMĂRIRE A EFICIENŢEI HIBRIDIZĂRII SMALŢULUI PRIN UTILIZAREA SURSEI DE FOTOACTIVARE CU PLASMĂ ŞI CU HALOGEN

Iulia Săveanu, I. Dănilă
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
Disciplina de Dentistică Preventivă

"*IN VITRO*" STUDY OF THE ENAMEL HYBRIDIZATION EFFICIENCY THROUGH THE UTILIZATION OF PHOTOACTIVATION SOURCE WITH PLASMA AND HALOGEN (Abstract): The goal of this study was to demonstrate that the size of the hybrid layer of the samples evaluated through the SEM procedure taken from three distinctively treated groups is significantly different. The study was performed in vitro for a number of 30 human molar teeth assigned in three groups, as follows: Group A, A1 - the sealing was performed with H_3PO_4 37% with adhesive system Adper Prompt el Pop and photoactivated with halogen source (A) and plasma source (A1), Group B - no etching was performed and an adhesive system Xeno IIII was applied. The best results have been obtained by the Group A samples with an average size of the hybrid layer of 17.02 μm as opposed to 9.15 μm for Group A1 sample and 1.83 μm for the Group B sample ($p < 0.05$). **Conclusions**: The six generation of enamel-dental adhesives performs a weak conditioning of the enamel through the incapacity of efficient demineralization. **Key words**: HYBRID LAYER, HARD TISSUE, SEALANT

Stomatologia preventivă acordă o atenţie deosebită evaluării carioactivităţii şanţurilor şi gropiţelor acest fapt impunând practicarea sigilării ca măsură de reducere a prevalenţei bolii carioase (1). Sigilarea este recomandată ca metodă de prevenţie primară şi secundară, după tratamentul leziunilor carioase. Sigilarea preventivă a şanţurilor şi fosetelor ocluzale - se bazează pe mecanismul de hibridizare a smalţului, adică de impregnare parţială a acestuia cu răşini.

Scopul acestui studiu a fost de a demonstra faptul că dimensiunea stratului hibrid evaluat prin SEM la mostrele provenite din trei grupuri tratate diferenţiat în sigilarea preventivă a şanţurilor şi fosetelor, prin utilizarea a două surse de fotoactivare luminoasă (sursa cu plasmă şi sursa cu halogen), şi în două tehnici diferite de condiţionare acidă a substratului de smalţ, diferă semnificativ. Ipoteza de nul este că dimensiunea stratului hibrid nu diferă semnificativ.

MATERIAL ŞI METODĂ

Ca substrat dentar s-au utilizat 30 de dinţi molari umani extraşi din motive ortodontice sau parodontale.

- Adeziv amelo-dentinar Adper Prompt el Pop (3M ESPE)
- Adeziv amelo-dentinar Xeno III (Dentsply De Trey)
- Răşina compozită de sigilare Concise White Sealant (3M ESPE)
- Sursa de fotoactivare luminoasă cu halogen - lampa 3M şi cu plasmă - Apollo 95E

TABELUL I

Distribuţia pe grupe de dinţi

Grup	**Material**	**N**	**Adeziv**	**Sursa de fotoactivare**
Martor A	Concise White Sealant (3M ESPE)¤	10	Adper Prompt el Pop (3M ESPE)	Halogen
Test A1		10	Adper Prompt el Pop (3M ESPE)	Plasma
Test B		10	Xeno III (Dentsply De Trey)	Halogen
Total		30		

Pregătirea dinţilor

După extracţie dinţii au fost imediat curăţaţi manual de resturile moi cu instrumente de detartraj, au fost spălaţi cu jet de apă şi apoi păstraţi cel mult 24 de ore în ser fiziologic până la prepararea şi obturarea cavităţilor. Pe flacoane s-a consemnat numărul probei (2).

Hibridizarea smalţului

Dinţii au fost împărţiţi în mod egal în trei grupuri conform tab. I.

Păstrarea eşantioanelor şi prepararea probelor

Eşantionele s-au păstrat în flacoane cu ser fiziologic maximum 48 ore până la prepararea probelor pentru microscopie electronică. Dinţii sigilaţi au fost secţionaţi în jumătate în plan axial vestibulo- oral. Cele două jumătăţi au fost lustruite sub irigare cu apă utilizând discuri de granulaţii descrescătoare acţionate la turaţii reduse. Suprafaţa de secţiune a fost tratată cu acid fosforic 37% timp de 10s, după care a fost spălată cu apă distilată şi uscată cu jet de aer. Probele au fost păstrate în flacoanele lor maximum 24 de ore până la metalizare. Secţiunile au fost metalizate cu argint şi examinate la un microscop electronic TESLA, BS 340.

Analizarea stratului hibrid a urmărit:

- micromorfologia stratului hibrid şi aspectul interfeţei material de sigilare - smalţ în toate cele trei grupurile;
- grosimea stratului hibrid.

REZULTATE

Analiza micromorfologică a stratului hibrid în sigilarea preventivă a pus în evidenţă faptul că acesta prezintă o micromorfologie continuă în raport intim cu substructura de smalţ în special în cazul grupului A (martor) (fig. 1). Prin comparaţie în cazul utilizării sursei de fotoactivare cu plasmă micromorfologia pare a fi mai anfractuoasă (fig. 2). În unele situaţii se poate observa un strat hibrid inconstant. Chiar

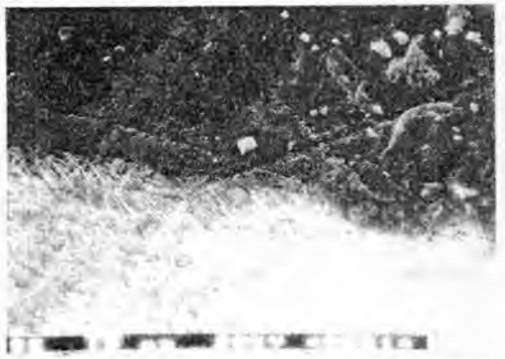


Fig. 1. Aspectul interfeţei dintre smalţul sănătos şi sigilant în cazul grupului A (Adper Prompt el Pop - fotoactivare cu halogen). Se observă integrarea perfectă a sigilantului printre prismele de smalţ cu direcţie oblică (MEX800)

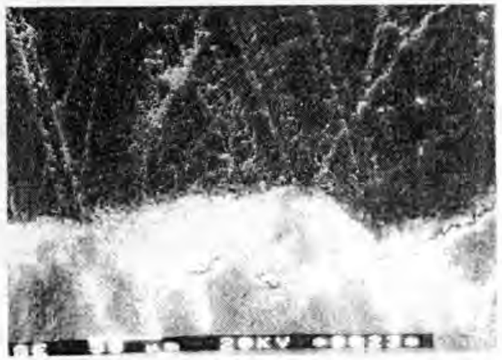


Fig. 2. Aspectul interfeţei smalţ - leziune carioasă incipientă în cazul unei probe din grupul A1 (Adper Prompt el Pop -sursa de fotoactivare cu plasmă). Se observă fracturi coezive în smalţ paralele cu interfaţa

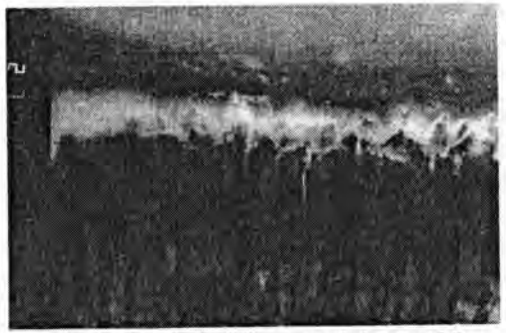


Fig. 3. Interfaţă sigilant-smalţ la o probă provenită din grupul A (Adper Prompt el Pop – fotoactivare cu halogen). Se observă o intricare perfectă a sigilantului în substructura smalţului cu formarea stratului hibrid

dacă stratul hibrid nu prezintă o grosime prea mare în cazul utilizării unui adeziv cu primer autodemineralizant se poate obţine un strat hibrid constant (fig. 3) care să garanteze longevitatea sigilării pe o perioadă cât mai lungă de timp.

Analiza cantitativă a stratului hibrid

Măsurarea grosimii stratului hibrid s-a realizat cu ajutorul unei rigle în milimetri (mm) în trei puncte diferite pe parcursul lungimii stratului hibrid realizându-se media acestora şi apoi rezultatul a fost convertit în micrometri (μm) (3).

Analiza cantitativă s-a realizat între :

- GRUP A (martor) şi GRUP B (test)
- GRUP A (martor) şi GRUP A1 (test)

Analiza cantitativă prin variabile de tip continuu a fost pusă în evidenţă prin aplicarea testului *t* - student de comparare a mediilor tab. II, III.

Analiza cantitativă între grupurile A şi B pune în evidenţă diferenţe semnificative din punct de vedere statistic ($p \leq 0.05$) cu o diferenţă a mediilor de 15,19 μm, testul t de comparare a mediilor având o valoare de t(18) =34.96 rezultatele fiind în favoarea mostrelor tratate acid tab. II, III.

Valoarea *sig.* $=p=0.121$ ne indică că nu există o semnificaţie statistică în diferenţa dintre varianţe dar testul de verificare a diferenţelor semnificative statistice dintre mediile celor două loturi *valoarea sig. este sub 1 la mie* deci există diferenţă semnificativă statistic între cele două loturi (tab. IV, V, VI).

TABELUL II

Analiza descriptivă a grupurilor A şi B. Testul t - student de comparare a mediilor

Grup	N	Media	Deviatia standard (std)	Eroarea standard a mediilor
A - martor	10	17.0250	1.13926	.36027
B - test	10	1.8300	.76891	.24315

TABELUL III

Testul t - student (Independent Sample Test)

	Testul Levene's pentru egalitatea varianţelor		**t-testul student pentru egalitatea mediilor**						
								95% Intervalul de confidenţă a diferenţelor	
	F	**Sig.**	**t**	**df**	**Sig. (2-tailed)**	**Media diferenţelor**	**Diferenţa erorilor Std.**	**Lower**	**Upper**
Egalitatea varianţelor asumate	2.647	**.121**	34.96	18	**.000**	15.19500	.43464	14.281	16.108
Egalitatea varianţelor neasumate			34.96	15.79	**.000**	15.19500	.43464	14.272	16.117

TABELUL IV

Testul de omogenitate a varianţelor

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
6,683	1	18	,019

Analiza cantitativă între grupurile A şi A1 pune în evidenţă diferenţe semnificative din punct de vedere statistic ($p \leq 0.05$) cu o diferenţă a mediilor de 7.87 μm, testul t de comparare a mediilor având o valoare de t(18) =19.32, rezultatele fiind în favoarea mostrelor fotoactivate cu halogen (tab. V, VI, VII).

Analiza calitativă

Nu a pus în evidenţă diferenţe din punct de vedere statistic valoarea Sig=p=0.582 fiind mult mai mare ca 0,05.

DISCUŢII

În relieful de tip I, unde demineralizarea este în corpul prismei, pe lângă macroretenţiile interprismatice se formează microretenţii în care se vor fixa microfilamente răşinoase („microtags"). Gravajul acid îndepărtează aproximativ 10 μm din suprafaţa smalţului şi creează un strat poros de profunzime variabilă între 5 şi 50 μm (4). Profunzimea eficientă pentru aceste microretenţii mecanice s-a dovedit a fi între 7 şi 20 microni.

Sursa de fotoactivare luminoasă influenţează grosimea stratului hibrid, fotoactivarea cu sursa cu plasmă determinând o medie de 9,15 μm faţă de 17,02 μm cu sursa cu halogen. Posibile cauze ale acestor diferenţe sunt surprinderea materialului de sigilare în curgere prin aplicarea sursei de

TABELUL V

ANOVA (ANalisys Of VAriance)- Analiza varianţelor

	Suma patratelor	df	Media patratelor	F	Sig.
Inter-grup	310,078	1	310,078	373,432	,000
Intra-grup	14,946	18	,830		
Total	325,024	19			

TABELUL VI

Statistica de grup - Grup A (Adper Prompt el Pop – fotoactivare luminoasă cu halogen) si Grup A1 (Adper Prompt el Pop – fotoactivare luminoasă cu plasmă)

	Grup	N	Media	Deviatia standard	Eroarea standard a mediilor
Dimensiune strat hibrid	Grup A	10	17,0250	1,1393	,3603
	Grup A1	10	9,1500	,6023	,1905

TABELUL VII

Testul grupurilor independente – analiza între grupurile A şi A1

		Testul Levene's pentru egalitatea variantelor		testul - t pentru egalitatea variantelor						
									95% Intervalul de confidenta a diferentelor	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Media diferentelor	Eroarea standard a mediilor	Limita inferioara	Limita superioara
Dimensiune strat hibrid	Egalitatea variantelor asumate	6,683	,019	19,324	18	,000	7,8750	,4075	7,0188	8,7312
	Egalitatea variantelor neasumate			19,324	13,667	,000	7,8750	,4075	6,9990	8,7510

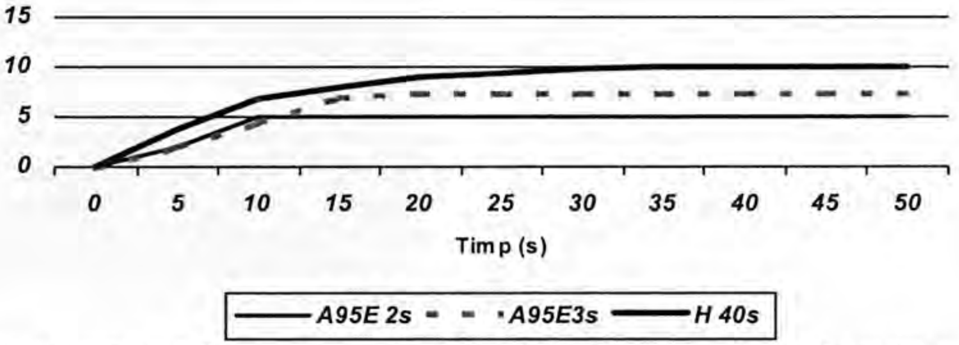


Fig. 4. Contracţia de polimerizare urmărită în timp, după fotopolimerizarea timp de 40 s cu lampa cu halogen comparativ cu polimerizarea după 2,3 secunde de expunere la radiaţia lămpii cu generator cu plasmă (după Duret)

fotoactivare imediat după aplicarea materialului de sigilare sau datorită contracţiei mai mari de polimerizare a materialului, deoarece aceasta se realizează într-un timp foarte scurt, de 10 ori mai mic decât sursa cu halogen. Aceasta contravine totuşi faptului că în timpul polimerizării, orice compozit se contractă proporţional cu numărul dublelor legături C=C implicate în polimerizare şi nu proporţional cu durata de polimerizare. Aceasta ar însemna că nu există nici o relaţie între sursa de lumină utilizată şi variaţiile de volum prin polimerizare. Acest fapt contravine studiilor lui Duret (5) care subliniază faptul că utilizarea lămpii Apollo 95E induce o contracţie mai redusă de polimerizare decât o lampă cu halogen. Explicaţia ar fi stabilirea instantanee a legăturilor simple C-C intermoleculare fără o restructurare internă prealabilă (se previne redistribuirea structurii moleculare) astfel punându-se problema tensiunilor interne care apar (6).

O teorie recentă sugerează faptul că tensiunea internă este minimă dacă sursa de lumină asigură în prima fază o viteză redusă de polimerizare (teorie pe care se bazează lămpile moderne cu halogen, cu polimerizare în doi timpi). Duret (5) nu contrazice această teorie, dar, în acelaşi timp, susţine că şi în cazul utilizării generatorului cu plasmă pentru fotopolimerizare tensiunea internă a RDC rămâne redusă deoarece tensiunile parţiale se dispersează, neexistând suficient timp să se creeze o tensiune globală. De fapt este exploatată heterogenitatea compozitului, particulele de umplutură anorganică funcţionând ca adevărate bariere în calea tensiunilor interne parţiale, nepermiţând apariţia unei tensiuni globale (6). Această teorie ne conduce la concluzia că sigilantul pe care l-am utilizat (răşină compozită fără umplutură) prezintă o contracţia mare de polimerizare datorită acumulărilor tensiunilor interne determinând reducerea grosimii stratului hibrid.

Spre deosebire de polimerizarea rapidă, în cazul polimerizării lente compozitul se comportă ca un corp omogen şi nu ca unul heterogen, permiţând acumularea tensiunilor interne şi distribuţia lor globală, stratul hibrid având o dimensiune ridicată (fig. 1).

În acest caz este obligatorie prelungirea duratei de polimerizare (fig. 4) (5).

Analiza cantitativă între grupurile A şi B pune în evidenţă diferenţe semnificative din punct de vedere statistic ($p \leq 0.05$) cu o diferenţă a mediilor de 15.19 μm, testul t de comparare a mediilor având o valoare de $t(18)=34.94$. Grosimea stratului hibrid este influenţată de tehnica gravajului acid, demonstrându-se că acesta creşte considerabil

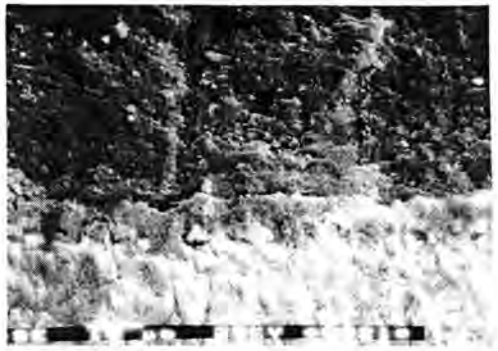


Fig. 5. Aspectul interfeţei dintre smalţul sănătos şi sigilant în cazul grupului B (adeziv Xeno III - fotoactivare cu halogen). Se observă adeziunea sigilantului la nivelul prismelor de smalţ cu orientare perpendiculară pe interfaţă (la nivelul suprafeţei versanţilor)

când se realizează demineralizare cu acid ortofosforic 37%, având o medie de 17,02 μm în comparaţie cu 1,83 μm când se realizează doar o condiţionare a smalţului prin aplicarea sistemului adeziv autodemineralizant. Sudii similare arată că puterea de penetrare a răşinii în substructura organică se realizează pe o adâncime cuprinsă între 16-23 μm (7).

Demineralizarea smalţului este dependentă de tipul şi de concentraţia acidului, de aceea o demineralizare dată de un acid mai slab şi pe o perioadă scurtă de timp va determina formarea unui strat hibrid cu o grosime redusă (fig. 5) fapt pus în evidenţă şi în alte studii (3,7). Durata de acţiune a acidului este variabilă fiind cuprinsă între minim 20 - 60 secunde, în funcţie de tipul de prezentare. Această perioadă poate fi prelungită până la două minute, la smalţul acidorezistent al dinţilor deciduali, fluorizaţi sau la pacienţii în vârstă (8,9).

Evaluarea penetrării sigilantului la nivelul infrastructurii smalţului s-a realizat conform anumitor criterii (10) în general fiind prezent un strat hibrid constant în cazul utilizării sursei de fotoactivare luminoasă cu halogen.

Adezivii amelo-dentinari de generaţia aVI-a realizează o condiţionare optimă la nivelul dentinei dar una slabă la nivelul smalţului prin incapacitatea demineralizării eficiente a smalţului (11,12).

Analiza calitativă prin compararea grupurilor A şi B pune în evidenţă la nivelul smalţului o hibridizare optimă în ambele cazuri din punct de vedere calitativ grupul B prezentând scor mai bun respectiv 90% scor A - strat hibrid constant şi numai 10 % din cazuri scor B -strat hibrid inconstant.

Analiza din punct de vedere calitativ nu pune în evidenţă diferenţe semnificative din punct de vedere statistic, acest fapt subliniind că deşi stratul hibrid are o grosime diferit variabilă între cele două grupuri, stratul hibrid indiferent de grosime prezintă aceleaşi caracteristici calitative, sigilarea substratului dentinar realizându-se în ambele grupuri, stabilitatea în timp a stratului hibrid fiind pusă în evidenţă în cadrul unui studiu clinic.

CONCLUZII

Hibridizarea creşte rezistenţa smalţului la atacul acid permanent din mediul bucal.

Grosimea stratului hibrid este influenţată de tehnica gravajului acid, de tipul şi concentraţia de acid utilizat.

Condiţionarea smalţului cu acid ortofosforic în combinaţie cu utilizarea unui adeziv primer autodemineralizant potenţează pătrunderea adezivului şi implicit a materialului de sigilare în infrastructura smalţului.

Adezivii amelo-dentinari de generaţia a VI-a realizează o condiţionare slabă la nivelul smalţului prin incapacitatea demineralizării eficiente a acestuia.

Sursa de fotoactivare influenţează profunzimea de penetrare a sigilantului în favoarea celei cu halogen.

BIBLIOGRAFIE

1. Harris NO, Godoy FG. *Primary Preventive Dentistry.* 6th ed. London : Prentice Hall, 2003.
2. Roberson TM, Heymann HO, Edward J, Swift JR. *Operative Dentistry.* 4th ed. Mosby Inc, 2002.
3. Shashikiran ND, Gunda S, Subba Reddy VV. Comparison of Resin - Dentin interface in primary and prmanent teeth for three different durations of dentine etching. *J Indian Soc Pedo Prev Dent* 2002 ; 20 (4) : 16-21.
4. Poulsen S, Beiruti N, Sadat N. A comparison of retention and the effect on caries of fissure sealing with a glass ionomer and a resin-based sealant. *Community Dent Oral Epidemiol* 2001 ; 29 (4) : 298-301.
5. Shneell DF. Photopolymerisation von Kompositen mittels Plasmalicht Zahnarzt. *J Dent Res* 1988 ; 4 : 91-96.
6. Nakabayashi N, Pashley DH. *Hybridization of Dental Hard Tissue.* Tokyo : Quintessence International, 1998.
7. Cagidiaco MC, Ferrari M., Garberoglio R, Davidson CL. Dentin contaminationprotection afer mechanical preparation for veneering. *Am J Dent* 1996 ; 9 (2) : 57-60.
8. Geiger SB, Gulayev S, Weiss EI. Improving fissure sealant quality ; mechanical preparation and filling level. *J Dent* 2000 ; 28 : 407-412.
9. Gomez SS, Uribe SA, Onetto JE. SEM Analysis of Sealant Penetration in Proximal Incipient Non-Cavitated Caries Lesion. *IADR* 2003 ; Abstract no.1965.
10. Smales RJ, Gao W, Ho FT. In vitro evaluation of sealing pits and fissures with newer glass ionomer cements developed for the ART technique. *J Clin Pediatr Dent* 1997 ; 21 (4) : 321-323.
11. Fabianelli A, Vichi A, Kugel G, Ferrari M. Influence of self etching priming bonding systems on sealing ability of Class II restorations : leakage and SEM evaluation. *IADR* 2000 ; .
12. Kugel G, Ferrari M. The science of bonding : from first to sixth generation. *JADA* 2000 ; 131 : 132-134.

NOUTĂŢI

CALITATEA OBTURĂRII CANALELOR RADICULARE CU HIDROXID DE CALCIU ÎN FUNCŢIE DE TEHNICA APLICATĂ

Preparatele pe bază de hidroxid de calciu sunt materialele cele mai utilizate astăzi în obturarea tranzitorie a canalelor radiculare datorită calităţilor antiseptice, biologice, antiinflamatorii. Eficienţa acestor paste este însă dependentă de contactul direct cu pereţii dentari ce delimitează spaţiul endodontic. Din acest motiv autorii studiului şi-au propus să analizeze calitatea sigilării canalului radicular în funcţie de modul de preparare al acestuia şi de tehnica de obturare radiculară. Lotul de studiu a cuprins premolari mandibulari uni-canalari extraşi, la care s-au realizat preparări minime, respectiv complete, care au fost apoi obturate cu hidroxid de calciu, utilizînd un sistem de injectare, ace Flex-O rotate în sens invers acelor de ceas, ace Lentulo şi ace NiTi acţionate mecanic în rotaţie inversă. Evaluările au cuprins măsurători ale masei de material şi examene radiologice efectuate de trei observatori independenţi. Indiferent de tehnica utilizată, în canalele care au fost preparate minimal a fost introdusă doar 45% din cantitatea optimă de hidroxid de calciu, iar calitatea obturaţiei evalută radiologic nu a depăşi calificativul 2 pe o scală de 10. Prin contrast, toate tehnicile de obturare utilizare au furnizat aproape complet cantitatea optimă de material şi au realizat obturaţii radiculare adecvate (notate cu 8,8-9,3) la examenul radiologic. Rezultatele studiului atrag atenţia asupra importanţei instrumentării complete şi corecte a spaţiului endodontic anterior obturării cu materiale pe baza de hidroxid de calciu pentru obţinerea efectului terapeutic scontat (Simcock RM, Hicks ML. Delivery of calcium hydroxide : comparison of four filling techniques. *J Endod* 2006 ; 32 (7) : 680-682).

Gianina Iovan

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 3

MEDICINĂ DENTARĂ

ARTICOLE ORIGINALE

ANALIZA STRESULUI INDUS DE PIVOTURILE NEMETALICE ÎN SUPORTUL DENTO-PARODONTAL PRIN METODA ELEMENTULUI FINIT

Anca Viţalariu[1], **R. Comăneci**[2], **Monica Tatarciuc**[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
1 Disciplina de Tehnologia Protezelor Dentare
Universitatea Tehnică "Gh. Asachi" Iaşi
Facultatea Ştiinţa şi Ingineria Materialelor
2 Disciplina de Tratamente Termice

ANALYSIS ON THE STRESS INDUCED BY NON-METALLIC POSTS IN DENTAL AND PERIODONTAL SUPPORT BY USING THE FINITE ELEMENT METHOD (Abstract) : **Aim** : The determination of the influence of non-metallic posts on the stress distribution to the supporting tissues. **Method** : Two 3D models were created : one intact maxillary incisor and one reconstructed with post (ceramic, carbon fiber and glass fiber). The compressive load (30daN) was applied to an angle of 45 degrees on the palatal surface of the crown. The Algor software computed the stress for each model comparing the maximum registered intensity, localization and concentration into the dento-periodontal complex. **Results** : The fiber reinforced posts induced lower stress peak inside the root, the von Mises stress in the teeth reconstructed with carbon and glass fiber post being similar to that recorded in a tooth without post. The ceramic post produced the greatest stress concentration in the middle third of the root, this behavior supporting the potential risk of the vertical root fractures registered "in vivo". **Conclusions** : The fiber reinforced posts are more suitable for the clinical longevity of the tooth, representing the best choice to reconstruct an endodontically treated tooth. **Key words** : FINITE ELEMENT ANALYSIS, CARBON FIBER POST, GLASS FIBER POST, CERAMIC POST

Influenţa pivotului radicular asupra unui dinte tratat endodontic a fost şi este încă un subiect de dispută între specialişti. Studiile experimentale realizate atât „in vitro", cât şi „in vivo" au demonstrat că rezistenţa la fractură şi, implicit, longevitatea clinică a unui dinte tratat endodontic şi reconstituit cu un dispozitiv corono-radicular este influenţată în mare măsură de caracteristicile pivotului radicular : design, dimensiuni şi material (1,2,3,4). Dacă pivoturile metalice, utilizate de decenii, au avut timp suficient să-şi dezvăluie calităţile şi defectele, pivoturile nemetalice sunt încă la început, de aceea studierea lor continuă, atât "in vivo" cât şi "in vitro".

Scopul acestui studiu este de a estima, prin metoda elementului finit, comportarea ansamblului dento-parodontal sub acţiunea unei solicitări similare forţei ocluzale în cazul dinţilor reconstituiţi cu pivoturi radiculare din materiale nemetalice : compozit armat cu fibre de carbon, compozit armat cu fibre de sticlă, ceramică.

MATERIAL ŞI METODĂ

Metoda elementului finit este singura metodă flexibilă care poate determina distribuţia spaţială a tensiunilor şi deformaţiilor în interiorul unui corp solid. Într-o primă etapă are loc modelarea fizică a fenomenului urmărit, pe baza căruia se construieşte apoi un model matematic (5). Domeniul pentru care se realizează modelul matematic se împarte în subdomenii de mici dimensiuni denumite *elemente finite*, legate între ele prin *noduri*. Impunând limite şi constrângeri în deplasarea nodurilor, se asigură starea de echilibru a structurii (6). Pentru cunoaşterea stării de tensiune din jurul unui punct sunt necesare nouă componente (trei tensiuni normale şi şase tensiuni tangenţiale). În calculele practice este necesară înlocuirea acţiunii celor nouă tensiuni cu una singură, ce poată denumirea de *efort unitar echivalent* (*von Mises*) (7).

Realizarea modelului 3D

a. Alegerea modelului de studiu

Simularea solicitării mecanice asupra reconstituirilor corono-radiculare şi reacţia complexului dento-parodontal trebuie să pornească de la parametrii morfologici reali ai modelului de studiu (8). În acest scop s-a ales un incisiv central superior cu următoarele dimensiuni: lungimea = 25,2 mm, diametrul mezio-distal = 8,5 mm (incizal) şi 6,2 mm (cervical), diametrul vestibulo-palatinal = 1,6 mm (incizal) şi 5,1 mm (cervical).

b. Obţinerea curbelor izocline

Pentru a realiza un model virtual cu morfologia identică cu a dintelui integru, poziţionarea secţiunii în plan s-a realizat cu respectarea precisă a originii sistemului tridimensional de coordonate. Imaginile digitale realizate la rezoluţia 1600x1200 pixeli au fost transferate în programul AutoCAD (AUTODESK Inc.) pentru a construi contururile elementelor menţionate, în plane paralele ce definesc curbele izocline

c. Construcţia şi discretizarea modelului 3D

Curbele izocline s-au reunit pe „verticală" transferând reprezentările grafice în programul ALGOR. Curbele izocline se reunesc sub forma unei reţele nodale - *mesh*, apoi domeniul se structurează în elemente finite (fig. 1).

După alegerea tipului de element finit, discretizarea poate fi generată prin program sau poate fi realizată manual. Am preferat varianta discretizării manuale datorită lipsei unei simetrii axiale reale şi pentru a controla zonele susceptibile la fracturare (treimea cervicală a rădăcinii) (fig. 2).

Se adaugă apoi ligamentul parodontal, care are o grosime medie de 0,2 mm şi caracteristici fizico-mecanice cunoscute şi se completează ansamblul dento-parodontal cu reprezentarea osului alveolar, obţinându-se modelul 3D final (fig. 3). După realizarea modelului dintelui integru, s-au urmărit aceleaşi etape pentru realizarea modelului 3D al dintelui reconstituit cu pivot (fig. 4).

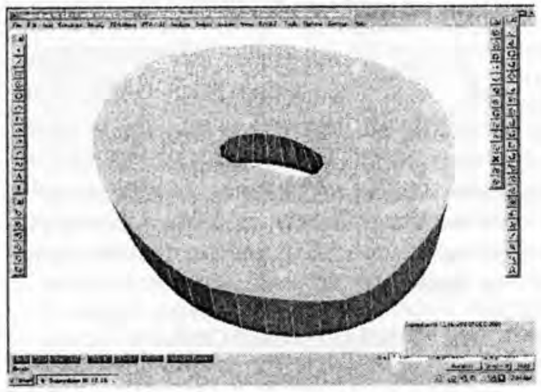


Fig. 1. Discretizarea pas cu pas a modelului 3D

Fig. 2. Modelul 3D discretizat

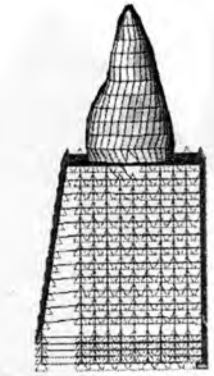


Fig. 3. Modelul 3D al dintelui integru

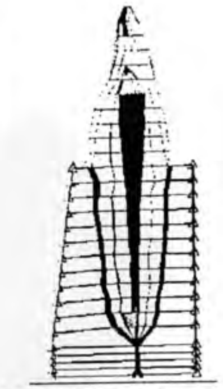


Fig. 4. Modelul 3D al dintelui cu pivot

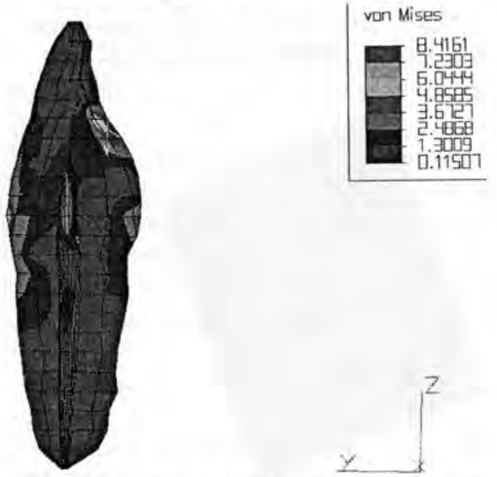


Fig. 5. Tensiunile von Mises pentru dintele integru

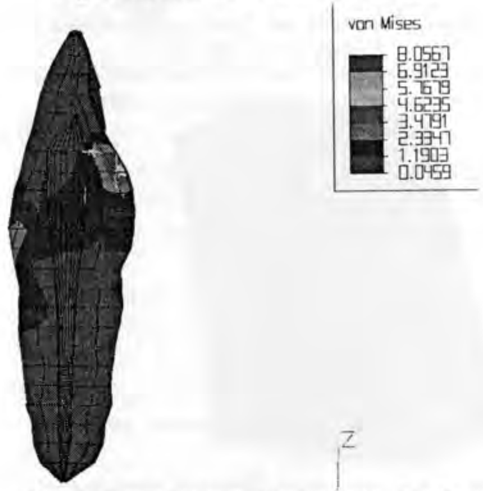


Fig. 6. Tensiunile von Mises pentru dintele cu pivot cu fibre de carbon

d. Adăugarea caracteristicilor de material

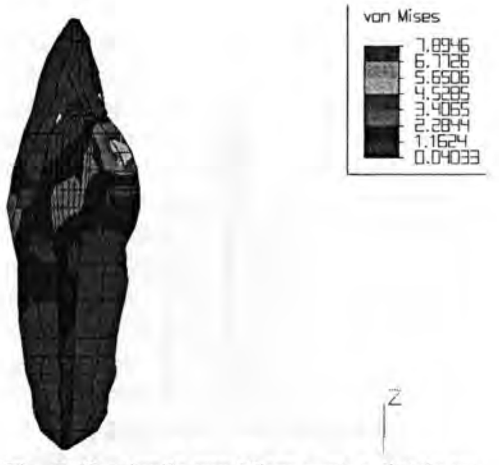
Ansamblul este constituit din componentele care desemnează grupurile de elemente finite: smalţ, cement, dentină, os alveolar, ligament parodontal, pivot (cu fibre de carbon, cu fibre de sticlă, ceramic). Fiecărui grup de elemente finite i se atribuie caracteristicile fizico-mecanice ale componentului pe care îl reprezintă (modulul de elasticitate E şi coeficientul lui Poisson).

e. Stabilirea modului de aplicare a solicitării

Forţa este aplicată static până la valoarea nominală de 30daN pe faţa palatinală a coroanei, sub un unghi de 45°, uniform distribuită pe lăţime.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Analiza cu element finit a urmărit determinarea câmpurilor de tensiuni şi deformaţii atât pe componente, cât şi în ansamblul reconstituirii corono-radiculare cu scopul estimării comportării lor la solicitări exterioare, în vederea formulării unei concluzii pertinente cu privire la influenţa



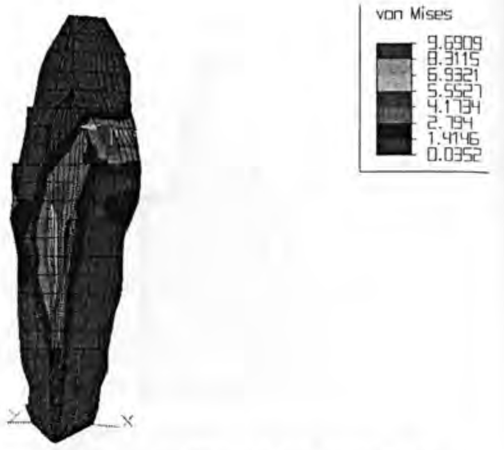
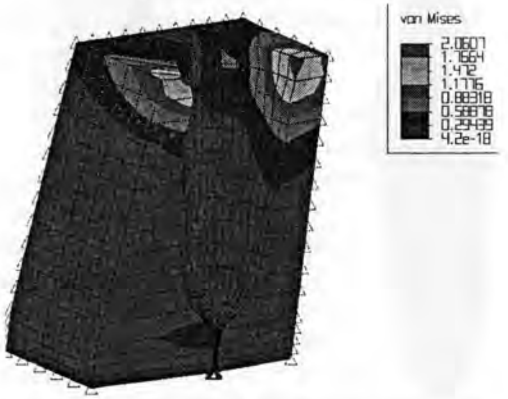


Fig. 7. Tensiunile von Mises pentru dintele cu pivot cu fibre de sticlă

Fig. 8. Tensiunile von Mises pentru dintele reconstituit cu pivot ceramic



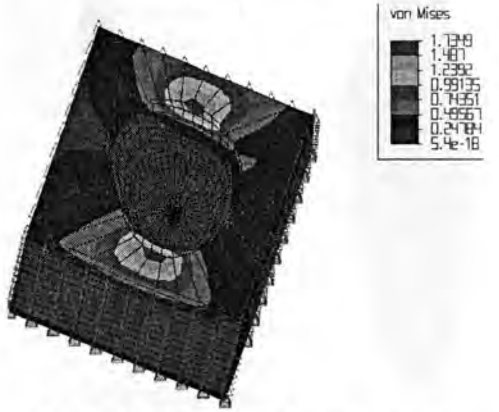


Fig. 9. Tensiunile von Mises pentru parodonţiul dintelui integru

Fig. 10. Tensiunile von Mises pentru parodonţiul dintelui reconstituit cu pivot cu fibre de carbon

pivoturilor nemetalice asupra suportului dento-parodontal.

1. Comportarea dintelui

a) Dinte integru

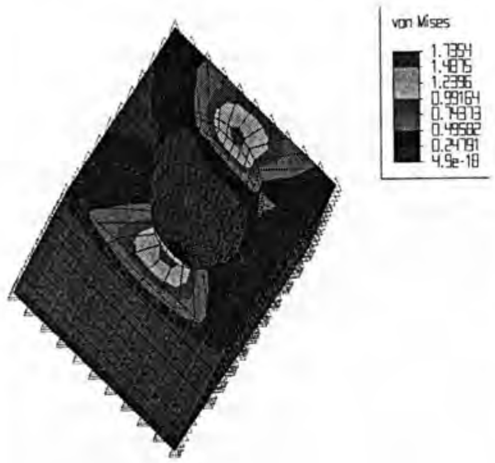
Analiza comportării la solicitarea exterioară porneşte de la comportarea unui dinte integru (fără pivot) care înregistrează, în mod firesc, cea mai bună rezistenţă mecanică, ansamblul fiind unitar şi uniform (fig. 5).

b) Dinte reconstituit cu pivot cu fibre de carbon

Comportarea dintelui reconstituit cu pivot cu fibre de carbon arată un răspuns excelent la solicitarea exterioară, valorile tensiunilor von Mises fiind foarte apropiate de cele înregistrate în cazul dintelui integru (fig. 6). Acest comportament asemănător se datorează faptului că pivotul armat cu fibre de carbon are un modul de elasticitate foarte apropiat de cel al dentinei.

c) Dinte reconstituit cu pivot cu fibre de sticlă

Reconstituirea cu pivot cu fibre de sticlă se comportă similar celei cu pivot cu fibre de carbon, valorile tensiunilor von Mises fiind foarte apropiate (fig. 7).



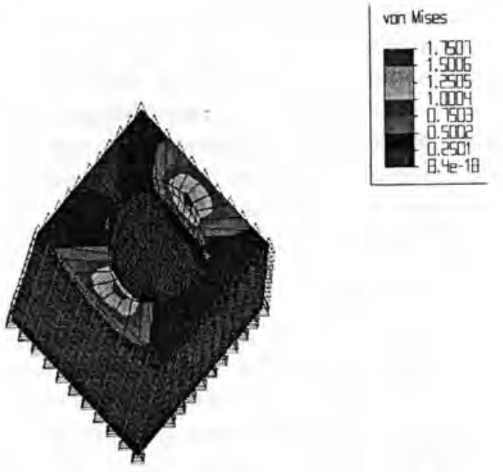


Fig. 11. Tensiunile von Mises pentru parodonţiul dintelui reconstituit cu pivot cu fibre de sticlă

Fig.12. Tensiunile von Mises pentru parodontiul dintelui reconstituit cu pivot ceramic

d) Dinte reconstituit cu pivot ceramic

Distribuţia tensiunilor arată, în acest caz, o concentrare a valorilor maxime de-a lungul canalului radicular, în zona mediană a rădăcinii, ceea ce, desigur, măreşte riscul apariţiei fisurilor radiculare în acel teritoriu (fig. 8).

Din punctul de vedere al comportării de ansamblu, dintele reconstituit cu pivot cu fibre de carbon prezintă cea mai bună rezistenţă la solicitarea exterioară, cu o distribuţie a tensiunilor similară dintelui integru. Comportarea dintelui cu pivot cu fibre de sticlă este foarte apropiată de cea a dintelui reconstituit cu pivot cu fibre de carbon. Trebuie remarcat că distribuţia tensiunilor în cazul dintelui cu pivot ceramic indică un comportament nefavorabil din punctul de vedere al rădăcinii: concentrarea valorilor maxime ale câmpului de tensiuni în treimea medie a rădăcinii cresc posibilitatea acumulării amorselor de fisură radiculară verticală, ireparabilă.

2. Comportarea parodonţiului

a) Dinte integru

Reacţia parodonţiului la solicitarea exercitată prin intermediul unei RCR reprezintă, de fapt, reacţiunea până la care rezistă ansamblul reconstituirii. Pentru dintele integru se înregistrează cele mai mari valori (fig. 9).

b) Dinte reconstituit cu pivot cu fibre de carbon

Câmpul de tensiuni din parodonţiul dintelui reconstituit cu pivot cu fibre de carbon este similar, ca distribuţie şi valori, dintelui integru (fig. 10).

c) Dinte reconstituit cu pivot cu fibre de sticlă

Pivotul de sticlă nu produce nici o modificare asupra parodonţiului faţă de situaţia precedentă (fig. 11).

d) Dinte reconstituit cu pivot ceramic

Se înregistrează acelaşi comportament din partea parodonţiului ca şi în cazul dinţilor reconstituiţi cu pivoturi armate cu fibre de carbon şi sticlă (fig. 12).

Analiza influenţei asupra parodonţiului trebuie privită sub aspectul câmpului de tensiuni pe care acesta îl transmite înapoi dintelui, ca răspuns (reacţiune) la acţiunea de solicitare. Cel mai important aspect este legat nu neapărat de valoarea maximă a tensiunilor, ci de modul şi zona în care acestea se concentrează. În fapt real, este evident că parodonţiul nu poate fi influenţat fundamental de către reconstituirea corono-radiculară, ci mai degrabă invers. De altfel, se constată un răspuns aproape identic al parodonţiului asupra dinţilor reconstituiţi cu cele trei tipuri de pivot. Interesul se concentrează asupra prezumtivei zone în care, datorită câmpului de tensiuni pus în evidenţă de analiza cu element finit, se poate iniţia fisura radiculară.

CONCLUZII

1. Din punct de vedere al comportării de ansamblu a dintelui reconstituit, se remarcă similitudini clare între reconstituirea cu pivot cu fibre de carbon şi cea cu pivot cu fibre de sticlă

2. Din punct de vedere al protecţiei rădăcinii, cea mai bună comportare o are reconstituirea corono-radiculară cu pivot cu fibre de carbon, la care distribuţia tensiunilor este similară dintelui integru

3. Pivotul cu fibre de carbon prezintă o suficientă rezistenţă mecanică şi elasticitate, ceea ce îi conferă avantajul preluării tensiunilor până la pragul propriu de fisurare, fără a solicita suplimentar rădăcina

4. În cazul reconstituirilor cu pivot ceramic rigid valorile maxime ale câmpului de tensiuni de întindere înregistrate în treimea medie a rădăcinii cresc posibilitatea acumulării amorselor de fisură radiculară

BIBLIOGRAFIE

1. Cormier CJ, Burns DR, Moon P. In vitro comparison of the fracture resistance and failure mode of fiber, ceramic and conventional post systems. *J Prosthodont* 2001 ; 10(1) : 26-36.
2. Heydecke G, Butz F, Strub JR. The effect of various post-core buildup designs on the fracture resistance of crown-restored incisors. *Dtsch Zahnarzt Z* 1999 ; 54 : 637-640.
3. King PA, Setschell DJ, Rees JS. Clinical evaluation of a carbon fibre reinforced endodontic post. *J Oral Rehabil* 2003 ; 30 (8) : 785-789.
4. Viţalariu A, Tatarciuc M. Longevitatea clinică a dinţilor cu reconstituiri corono-radiculare-studiu retrospectiv. *Medicina Stomatologică* 2004 ; 8 (6) : 58-60.
5. Zaharia L, Bejenariu C, Comăneci R. *Analiza deformării plastice prin metoda elementului finit*. Iaşi : Ed.Tehnopres, 2002.
6. Mănac C, Bucur C. *Noi metode de investigaţie în stomatologie*. Bucureşti : Ed. Didactică şi Pedagogică, 1999.
7. McAndrew R, Jacobsen PH. The relationship between crown and post design oh root stress-A finite element study. *Eur J Prosthodont Rest Dent* 2002 ; 10 : 9-13.
8. Pierrisnard L, Bohin F, Renault P, Barquins M. Corono-radicular reconstruction of pulpless teeth : a mechanical study using finite element analysis. *J Prosthet Dent* 2002 ; 88 (4) : 442-448.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 3

MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR ARTICOLE ORIGINALE

IMPACTUL MEDICO-SOCIAL AL NIVELULUI PIB ASUPRA SPERANŢEI DE VIAŢĂ ŞI A MORTALITĂŢII INFANTILE ÎN ROMÂNIA

Cornelia Rada[1], Adriana Albu[2], Adina Baciu[1], Viorica Gavăt[2], F.D. Petrariu[2]
Academia Română Bucureşti
1 Centrul de Cercetări Antropologice
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2 Disciplina de Igienă-Sănătatea Mediului

THE MEDICAL AND SOCIAL IMPACT OF THE GROSS DOMESTIC PRODUCT ON THE LIFE EXPECTANCY AND INFANTILE MORTALITY IN ROMANIA (Abstract): In this study we have analyzed the correlations between the GDP reported on every inhabitant and the life expectancy respective the infantile mortality rates. Analysis cover 11 countries, divided in four categories : three former countries members of EU (France, Italy, Sweden), three countries recently admitted (2004) in EU (Poland, Slovenia, Hungary), two countries which will join EU in 2007 and other three countries none located in Europe (Canada, Japan, USA). In the countries that invest a lot in health care system the life expectancy at birth is bigger that in other countries, but this relation is not a linear one. Infantile mortality in modern society is strongly influenced by the socio-economic status. **Key words** : GROSS DOMESTIC PRODUCT, LIFE EXPECTANCY, INFANTILE MORTALITY

Conceptul de sănătate umană a evoluat în timp, de la definiţia negativă a absenţei bolii la un ideal, intangibil, de bunăstare fizică, psihică şi socială perfectă, deci o capacitate maximă de activitate. Definiţiile mai recente, care nu mai sunt tributare perfecţionismului, consideră sănătatea nu ca scop, ci ca o resursă pentru viaţa de toate zilele -un echilibru dinamic între diferitele componente vitale, fizice, psihice şi sociale, echilibru care, persistând un timp îndelungat, determină capacitatea de a produce şi de a răspunde unor solicitări externe, capacitatea de autorealizare etc. Nu uităm desigur că sănătatea unei societăţi depinde şi de alţi factori, cum ar fi factorii demografici. Dintre aceştia, se remarcă, în primul rând, natalitatea (raportul dintre numărul de naşteri şi numărul total al populaţiei dintr-un teritoriu, într-o unitate de timp) - condiţie esenţială pentru o compoziţie optimă pe vârste a populaţiei - şi nupţialitatea familia jucând, încă, un rol esenţial în educare precum şi în formarea mentalităţilor şi deprinderilor corecte (2,3).

Pentru măsurarea dezvoltării umane, în completarea altor indicatori economici din anul 1990 se foloseşte *Indicele dezvoltării umane* (IDU). ,,IDU este un indice compozit bazat pe trei indicatori : longevitate, măsurată în raport cu speranţa de viaţă la naştere, realizare educaţionlală, măsurată printr-o combinare a gradului de alfabetizare la adulţi şi gradul general de înregistrare în sistemele educaţionale primare secundare şi superioare, şi nivelul de trai, măsurat prin raportul PIB pe cap de locuitor (USD la paritatea puterii de cumpărare PPC)" (1). Indicele este un instrument pentru măsurarea progresului în dezvoltarea umană oferind informaţii privind speranţa de viaţă, educaţia, nivelul de trai şi permite descompuneri şi comparaţii naţionale şi internaţionale pe diverse criterii cum ar fi : gen, apartenenţă etnică, regiuni geografice ş.a. România face parte din categoria ţărilor cu indice mediu.

MATERIAL ŞI METODĂ

În studiul nostru supunem analizei 11 ţări constituite în 4 categorii : 3 ţări vechi membre ale UE (Franţa, Italia, Suedia), 3 ţări intrate în 2004 în UE (Polonia, Slovenia, Ungaria), 2 ţări care sunt candidate la integrare (România, Bulgaria) şi 3 ţări dezvoltate din afara Europei (Canada, Japonia, SUA).

În această lucrare dezvoltăm problema relaţiei dintre speranţa de viaţă şi mortalitatea infantilă pe de o parte şi Produsul Intern Brut/locuitor pe de altă parte. De asemenea, pentru România menţionăm o serie de date care reflectă disparităţile urban/rural privind mortalitatea şi cauzele de natura economică care le generează.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Speranţa de viaţă - PIB

Cel mai puternic indicator sintetic al sănătăţii este *speranţa de viaţă.* Speranţa de viaţă este considerată un indicator care reflectă starea de sănătate, performanţele sistemului sanitar, gradul de dezvoltare social economică, nivelul de trai ş.a. Interesează tot mai mult ,,speranţa de viaţă activă", sau ,,sănătoasă". Un om nu trebuie să fie doar sănătos şi activ, ci şi competent pentru a-şi îndeplini rolul în societate. În acest sens, contează pregătirea sa, la ora actuală o pregătire permanentă, ca urmare a eforturilor personale dar şi a condiţiilor oferite de politicile adoptate în domeniul educaţiei şi învăţământului la nivel naţional.

Ritmul de creştere a speranţei de viaţă este nesatisfăcător. În perioada 1970-1998 speranţa de viaţă în România a crescut cu 3,5 ani, în timp ce în ţările membre ale UE creşterea a fost aproape dublă. Biroul OMS pentru Europa apreciază că România aproape staţionează la acest indicator de peste 30 de ani. (7) Din tabelul I se constată că România se situează pe ultimele locuri privind speranţa de viaţă (9).

Între sursele naţionale şi internaţionale pot fi mici diferenţe care nu schimbă semnificativ tendinţa. Chiar dacă în anul 2004 conform Anuarului Statistic al României în ţara noastră s-a înregistrat o rata a mortalităţii infantile de 16,8‰, aceasta rămâne cea mai mare în rândul ţărilor analizate (12).

Stabilitatea valorilor relativ scăzute a speranţei de viaţă la naştere are două cauze. Una este rata anuală de creştere a populaţiei care este negativă. Rata este negativă şi în ţările Europei Centrale şi de Est şi CSI şi chiar în unele ţări ale UE, dar România are rata peste media acestora (1). O altă cauză a speranţei scăzute de viaţă este situaţia precară a sistemul se sănătate din România ultracentralizat, dependent de finanţele publice şi ineficient, reforma acestuia făcându-se pe fondul unei perioade de recesiune economică, cheltuielile publice alocate fiind sub standardele europene.

TABELUL I

Durata medie a vieţii, PIB pe locuitor şi mortalitatea infantilă în anul 2003 (Sursa : Human Development Report 2005)

Ţara	Durata medie de viaţă	PIB calculat pe baza Parităţii Puterii de Cumpărare (în dolari)	Rata mortalităţii infantile (la 1 000 născuţi vii)
Franţa	79,5	27,677	4
Italia	80,1	27,119	4
Suedia	80,2	26,750	3
Polonia	74,3	11,379	6
Slovenia	76,4	19,150	4
Ungaria	72,7	14,584	7
Canada	80	30,677	5
Japonia	82	27,967	3
SUA	77,4	37,562	7
Bulgaria	72,2	7,731	14
România	71,3	7,277	18

Starea de sănătate a populaţiei, dinamica mişcării naturale a populaţiei (natalitatea, mortalitatea, sporul natural, mortalitatea infantilă) şi speranţa de viaţă la naştere reflectă şi corelează puternic cu o serie de indicatori cum sunt : cei care reflectă resursele materiale şi umane ale sistemului sanitar concretizat în numărul şi structura unităţilor sanitare (spitale, policlinici, cabinete medicale, centre de sănătate) ; cei care exprimă resursele umane concretizate în numărul şi structura personalului medical, cum ar fi : medici, dentişti, farmacişti, personal sanitar mediu, etc ; aceia care oglindesc activitatea sanitară, cum sunt : consultaţii şi tratamente pentru un locuitor, vaccinări şi revaccinări, internări în spitale. Dacă privim evoluţia în ultimii 15 ani, a acestor indicatori pentru sănătate, remarcăm că unii se menţin constanţi, alţii înregistrează o relativă creştere, dar cu toate acestea România se apropie greu de standardele vest europene.

PIB, componenta economică a dezvoltării umane, reflectă în ultimă instanţă nivelul de trai şi este cel mai puternic predictor al stării de sănântate a unei naţiuni. Sursele de finanţare a sănătăţii sunt multiple : bugetul de stat şi bugetele locale (pentru investiţii, dotări, programe mari), asigurările de sănătate, de stat sau particulare (pentru o parte din manoperă, materiale şi medicamente), populaţie. Toate acestea, la un loc, reprezintă doar o parte a surselor de finanţare a sănătăţii din PIB pe cap de locuitor. Aducerea surselor de finanţare a sănătăţii şi în ţările sărace, la nivelul celor din ţările bogate este greu de realizat. Mai mult chiar, cu cât PIB este mai mic, de regulă scade şi procentul defalcat din el pentru îngrijirile de sănătate în bugetul de stat sau local. De asemenea, în paralel cu tendinţa de scădere a bugetului familiei scade şi procentul destinat de aceasta, direct sau indirect, sănătăţii.

Studiile din domeniul demografiei, sociologiei, medicinei şi a altor discipline au pus în evidenţă inegalităţile de şanse sociale pe care le generează un PIB/locuitor mic. În tabelul II se observă corelaţia Pearson înalt semnificativă între speranţa de viaţă şi PIB pe locuitor. Coeficientul de corelaţie Pearson $r = 0,842$, aproape de valoarea maximă 1, indică o corelaţie pozitivă între aceste variabile. Nivelul de semnificaţie este $p < 0,01$.

Figura 1 ilustrează că în ţarile care au un PIB pe locuitor ridicat şi valoarea speranţei de viaţă este mare. Se configurează aproximativ trei zone de grafic. 1) Japonia, Suedia, Italia, Canada şi Franţa –cu valori ale PIB şi ale speranţei de viaţă ridicate. 2) Polonia, Ungaria, Bulgaria şi România– cu

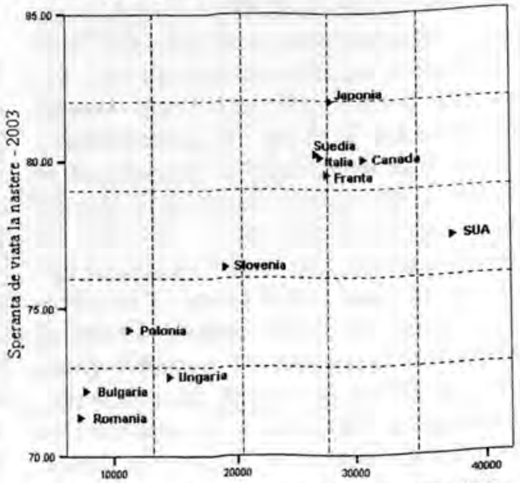


Fig. 1. Relaţia dintre speranţa de viaţă şi Produsul Intern Brut/locuitor la nivel mondial

TABELUL II

Corelaţia între speranţa de viaţă şi PIB pe locuitor în anul 2003

		PIB calculat pe baza parităţii puterii de cumpărare, USD	**Speranţa de viaţă la naştere**
PIB calculat pe baza parităţii puterii de cumpărare, USD	Pearson Correlation	1	0,842(*)
	Sig. (2-tailed)		0,001
	N	11	11
Speranţa de viaţa la naştere	Pearson Correlation	0,842(*)	1
	Sig. (2-tailed)	0,001	
	N	11	11

* Corelaţia este semnificativă la nivelul 0.01 (2-tailed)

valori ale PIB şi ale speranţei de viaţă scăzute. 3) SUA şi Slovenia. Slovenia se detaşează de grupul Est European însă se situează sub ţările dezvoltate. SUA cu un PIB mare are speranţa de viaţă ceva mai mică decât ţările dezvoltate.

Mortalitatea infantilă - PIB

Abordăm problema ecartului României faţa de celelalte ţări privind mortalitatea deoarece apreciem că acest indicator reflectă cel mai bine inegalitatea generată de status din punct de vedere economic, profesional şi cultural. Deosebirile de nivel de trai, nivel de şcolaritate, categorie profesională induc diferenţe în planul mortalităţii pentru oameni aflaţi în condiţii istorico-geografice şi macroculturale similare. Indiferent de epocă, standardele minimale cum sunt: acesul la hrană, îmbrăcăminte, locuinţă salubră, au influenţat mortalitatea. Reducerea bolilor infecţioase prin apariţia antibioticelor a scăzut în general mortalitatea, însă inegalităţile se perpetuează ca urmare a diferenţelor dintre ţările dezvoltate şi celelalte, ca urmare a politicilor sociale şi sanitare. Este posibil ca această inegalitate de şanse în faţa morţii să se accentueze având în vedere accesul limitat al indivizilor la mijloace de transport dotate şi rapide în caz de urgenţă, la analize performante de diagnostic, şi la intervenţii cu costuri mari cum ar fi operaţii pe inimă, tratamente de ultimă generaţie ale cancerului, anti SIDA ş.a. (6).

În România mortalitatea generală a populaţiei (masa deceselor, într-o populaţie, într-o perioadă de timp, de obicei un an) continuă să scadă în ultimele decenii şi se menţine mai ridicată pentru populaţia rurală decât cea urbană. Decalajul nivelului mortalităţii între medii este cauzat în general de următoarele aspecte: accesul dificil la asistenţa medicală şi de specialitate (distanţă, costuri financiare), nivelul scăzut al educaţiei sanitare, nivelul mai ridicat de îmbătrânire demografică, nivelul de instruire mai scăzut. Astfel, în 2003 ca şi în anii anteriori, persoanele cu un nivel de instruire primară şi gimnazială au avut o rată mai ridicată a mortalităţii (5). Procesul de îmbătrânire demografică, mai accentuat la populaţia din mediul rural, menţine rata mortalităţii semnificativ mai mare în mediul rural comparativ cu mediul urban şi în anul 2003.

Mortalitatea infantilă (frecvenţa deceselor în primul an de viaţă la o mie de născuţi vii) are o pondere mai mare în mediul rural. Cauzele sunt multiple, una dintre ele însă merită o atenţie sporită, deoarece impune o serie de măsuri economice ameliorative: starea de sănătate mai rea, în special anemia gravidelor, datorată insuficientei şi incorectei alimentaţii. Starea de sărăcie din mediul rural, lipsa hranei influenţează negativ atât starea de sănătate a mamei cât şi calitatea biologică a copiilor, crescând riscul deceselor copiilor sub un an. În anul 2001 mortalitatea infantilă a fost de 1,3 ori mai mare în mediul rural decât în mediul urban, rata mortalităţii infantile fiind de 15,6‰ în mediul urban şi de 20,9‰ în mediul rural. Diferenţa se datorează mortalităţii post-neonatale (1-11 luni) de cauze exogene, care în mediul rural a fost aproape dublă (13). Cu mici diferenţe, în perioada 2002-2003 se păstrează aceeaşi tendinţă (10,11).

TABELUL III

Corelaţia între mortalitatea infantila şi PIB pe locuitor în anul 2003

		PIB calculat pe baza Parităţii Puterii de Cumpărare, USD	**Rata mortalităţii infantile (la mie nascuţi)**
PIB	Pearson Correlation	1	-0,685(*)
	Sig. (2-tailed)		0,020
	N	11	11
Rata mortalităţii infantile	Pearson Correlation	-0,685(*)	1
	Sig. (2-tailed)	0,020	
	N	11	11

* Corelaţia este semnificativa la nivelul 0.05 (2-tailed)

Toate ţările supuse investigaţiei au făcut progrese însemnate, rata mortalităţii infantile şi a mortălităţii sub 5 ani întregistrând scăderi semnificative. Deşi în perioada 1970-2003 în România aceste rate au scăzut de circa 2,5 ori, continuăm să avem cele mai ridicate rate la mortalitatea infantilă şi la mortalitatea sub 5 ani între ţările luate în examinare. Tabelul III cuprinde corelaţia mortalităţii infantile cu PIB/locuitor şi semnalăm: $p = 0{,}020 < 0{,}05$, ceea ce indică o corelaţie semnificativă între variabile; coeficientul Pearson în valoare absolută $r = 0{,}685 < 1$ arată o corelaţie moderată iar semnul negativ al acestuia denotă o corelaţie invers proporţională: cu cât PIB este mai mare cu atât rata mortalităţii infantile este mai mică.

În figura 2 reprezentăm poziţia ţărilor analizate în funcţie de corelaţia dintre PIB/locuitor şi rata mortalităţii infantile. Se remarcă gruparea ţărilor în 5 zone. 1) Japonia, Suedia, Franţa, Italia şi Canada cu valori ale PIB şi ale mortalităţii infantile invers proporţionale comparabile. 2) Slovenia se detaşează de ţările Est Europene având rata mortalităţii infantile comparabilă cu ţările dezvoltate deşi cu un PIB mai mic. 3) SUA cu rata mortalităţii infantile mai ridicată deşi cu cel mai mare PIB. 4) Ungaria şi Polonia cu nivele similare relativ scăzute, dar sensibil mai ridicate decât zona 5) Bulgaria şi România cu situaţia cea mai dificilă.

Studiile OMS şi UNICEF au semnalat că mortalitatea infantilă corelează cu distrofia (malnutriţia protein-calorică) în peste 30% din situaţii. În mediile defavorizate economic şi educaţional, unde ponderea malnutriţiei este ridicată se observă un deficit staturo-ponderal la copii. Deficitul de fier (ce are ca efect instalarea anemiei) determină de asemenea dificultăţi în creştere

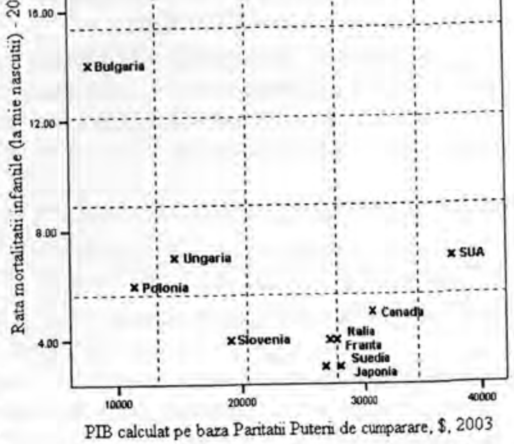


Fig. 2. Relaţia dintre mortalitatea infantilă şi Produsul Intern Brut/locuitor la nivel mondial

şi dezvoltare. Dezvoltarea biologică, fizică şi intelectuală, sunt perturbate de calitatea şi cantitatea de nivel inferior a alimentaţiei, cu precădere în familiile cu mulţi copii, care au riscul cel mai ridicat de a trăi în sărăcie (4).

Produsul naţional pe cap de locuitor şi venitul mediu sunt esenţiale pentru determinarea bugetului familiei şi implicit pentru vigoarea şi sănătatea populaţiei. O stare proastă a economiei va genera un buget familial nesatisfăcător sau o împărţire extrem de inegală a acesturi venituri, cu consecinţele psiho-fizice cunoscute ale oricărei inechităţi flagrante. În particular, acest fapt vizează persoanele marginalizate, care trăiesc sub pragul sărăciei.

Pentru reducerea morbidităţii şi mortalităţii infantile şi materne s-au abordat principalele probleme de sănătate a mamei şi copilului, serviciile de planificare familială şi s-a structurat ,,*Programul de sănătate a femeii şi copilului*". Prin acest program se încearcă alinierea la standardele europene în domeniu.

Din *Planul Naţional de Dezvoltare 2004-2006*, capitolul 8 Sănătatea aflăm următoarele:

- conform datelor de la OMS ţările UE alocă pentru sănătate din PIB o sumă dublă decât cea pe care o alocă România;
- în perioada 1990-2000 cheltuielile publice pentru sănătate au fost cuprinse între 2,8%-4% din PIB ceea însemnă aproximativ 28-61USD pe locuitor;
- exprimat în paritatea puterii de cumpărare (PPC) în medie în UE se alocă de 16 ori mai mult. România alocă în comparaţie cu Ungaria de 6 ori mai puţin, iar în comparaţie cu Polonia de 4 ori mai puţin. Desigur că acest fapt se reflectă în mod negativ în indicatorii de sănătate (7).

În România rata cheltuielilor publice pentru sanătate este scăzută, ţări din Centrul şi Estul Europei alocând pentru sănătate 6-8% din PIB. Evoluţia ponderii din PIB pentru sănătate din tabelul IV reflectă insuficienta finanţare a acestui sector.

Evidenţiem unele dintre cele mai acute deficienţe ale reformei sistemului de sănătate în România semnalate în lucrarea *Observatorul European al Sistemelor de Sănătate, Sistemele de sănătate în tranziţie: România 2000* (8).

- în România competiţia în domeniul asigurărilor sociale nu este încă reală;
- deşi au apărut instituţii şi structuri organizatorice noi acestea au putere administrativă şi managerială limitată, iar unele din ele se suprapun cu cele vechi care nu şi-au adaptat structura la noile realităţi;
- fluctuaţia legislaţiei face dificilă coerenţa deciziilor;
- viteza mare de schimbare a miniştrilor şi secretarilor din Ministerul Sănătăţii Publice precum şi a preşedinţilor şi reprezentanţilor Fondului Naţional de Asigurări de Sănătate determină discontinuităţi în reformă şi în aplicarea noilor legi.

Este necesară stabilirea clară a competenţelor şi responsabilităţilor instituţiilor implicate precum şi coordonarea riguroasă a acestora şi a actorilor cu atribuţii în reforma sistemului sanitar. Trebuie formată o cultură sanitară a populaţiei şi obiceiuri bune de comportament alimentar. Se impun acţiuni la care trebuie să conlucreze nu numai personalul medical din cadrul Autorităţilor de Sănătate Publică judeţene ci şi primăria, şcoala, organizaţiile civile care împreună să se preocupe de educarea populaţiei.

TABELUL IV

Cheltuieli publice pentru sănătate (Sursa: Ministerul Finanţelor Publice, Raport privind finanţarea sectorului de sănătate în anul 2004)

Nr. crt.	Indicatori	2001	2002	2003	2004
1	Cheltuieli publice pentru sănătate (mld lei)	46382,6	60692,1	76977,9	848076
2	% în PIB	4,2	3,8	3,9	3,6

CONCLUZII

Oricât de mare ar fi bugetul pentru îngrijirea sănătăţii, el nu va acoperi aproape niciodată toate nevoile şi nu-i va putea mulţumi pe toţi. În ţările în care cheltuielile pe cap de locuitor pentru sănătate sunt mai mari este mai mare şi *speranţa de viaţă la naştere*, dar relaţia nu este liniară: dacă nişte sume modeste pot asigura o speranţă de viaţă în jur de 68 de ani, cu cheltuieli de 10-20 de ori mai mari, speranţa de viaţă urcă spre 78 de ani, apropiindu-se asimptotic de 80 de ani, vârsta medie care pare de nedepăşit chiar dacă aceste cheltuieli, destul de mari, s-ar înzeci. Cu alte cuvinte, pe măsură ce speranţa de viaţă avansează, fiecare pas înainte costă mult mai mult şi este mult mai mic decât pasul precedent (3).

Insuficienţa sau lipsa mijloacelor materiale necesare vieţii, ca definiţie generală a sărăciei, are forme şi grade diferite de severitate, manifestându-se de la nivel individual până la nivel populaţional. Deşi elemente cum sunt nivelul dezvoltării economice, şomajului, inflaţiei, caracteristicele demografice rămân hotărâtoare pentru determinarea sărăciei, apreciem că sistemul defectuos de distribuţie a veniturilor induce forme agravante ale sărăciei cum sunt subnutriţia şi foametea. *Mortalitatea infantilă*, ca fenomen legat de latura biologică, rămâne în societatea contemporană puternic influenţată de condiţiile socio-economice.

Sănătatea publică priveşte în primul rând starea de sănătate a grupurilor umane, a populaţiei, faţă de care, dincolo de fiecare cetăţean în parte, are răspunderi majore statul şi implicit Ministerul Sănătăţii Publice.

Unele din condiţiile *integrării reale* a României în UE la 2007 sunt stabilitatea macro-economică, creşterea producţiei interne, concomitent cu o serie de politici sociale de suport a persoanelor cu risc sau aflate în sărăcie.

Speranţa de viaţă la naştere, mortalitatea infantilă şi alţi indicatori sintetici ai sănătăţii sunt în strânsă legătură cu factorii socio-economici, stilul de viaţă, biologia umană. Alocarea de fonduri pentru asistenţa medicală, sistemul de sănătate funcţional ţin de bogăţia unei ţări dar şi de eficienţa guvernării şi politicile adoptate.

BIBLIOGRAFIE

1. Berthin G et al. Raportul Naţional al Dezvoltării România (RNDU) 2000. In: *Programul Naţiunilor Unite pentru Dezvoltare-Reprezentanţa România*. Bucureşti: Ed. Vanemonde, 2001.
2. Bulgaru M. *Populaţie şi dezvoltare economică*. Bucureşti: Ed. Politică, 1974.
3. Cotigaru B, Petrescu V, Roşca IGh. *Reconstrucţia durabilă. Principii şi acţiuni*. Bucureşti: Ed. ASE, 2004, 282-291.
4. Georgescu A. Hrana şi calitatea nutriţiei. In: Zamfir E, Zamfir C editors. *Politici Sociale-România în context European*. Bucureşti: Ed. Alternative, 1995.
5. Rada C. Mortalitatea. In: Bădescu I, Cristea D editors. *Elemente pentru un dicţionar de sociologie rurală*. Bucureşti: Ed. Mica Valahie, 2003.
6. Rotariu Tr. *Demografie şi Sociologia populaţiei, Fenomene demografice*. Iaşi: Ed. Polirom, 2003.
7. *** *România, Planul Naţional de Dezvoltare 2004-2006*, capitolul 8, Sănătatea.
8. *** *Observatorul European al Sistemelor de Sănătate, Sistemele de sănătate în tranziţie: România 2000*.
9. *** Human Development Reports 2005. Human Development Reports/hdr.undp.org/statistics/data/index html.
10. *** *Anuarul Statistic al României 2002*. Institutul Naţional de Statistică, Bucureşti, 2003.
11. *** *Anuarul Statistic al României 2003*. Institutul Naţional de Statistică, Bucureşti, 2004.
12. *** *Anuarul Statistic al României 2005*. Institutul Naţional de Statistică, Bucureşti, 2006.
13. *** *Mortalitatea în anul 2001, 2002*. Institutul Naţional de Statistică, Bucureşti, 2004

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 3

MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR ARTICOLE ORIGINALE

INFECŢIILE NOSOCOMIALE - STUDIU ASUPRA NIVELULUI DE IMPLEMENTARE A MĂSURILOR PROFILACTICE ÎN CABINETUL STOMATOLOGIC

Cristina Petrescu, Melisa Anţilă, Oana Suciu, Delia Cheptănariu, T.R. Olariu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Victor Babeş" Timişoara
Facultatea de Medicină
Disciplina de Igienă

NOSOCHOMIAL INFECTIONS - STUDY ABOUT IMPLEMENTATION LEVEL OF PROPHYLAXIS MEASURES IN DENTAL OFFICE (Abstract): Nosochomial infection occurs in the hospital and other medical offices and expresses any disease, that affects the patient due to hospital admission or the received care, the activity of the medical personnel, no matter that symptoms appear or not in the hospital or outside. In the performed study we proposed to investigate the implementation level of the measures of nosochomial infections prophylaxis in dental office. The study consisted in a transversal epidemiologic inquiry through a specific questionnaire applying in a sample of 50 patients treated for dental diseases in the dental office. The items refer to the implementation level of the prophylaxis measures in the dental office. The obtained results revealed a proper patients' addressing at dental office and some deficiencies of the personnel medical activity in dental office, such as: does not wear the surgery gloves and mask, does not use the salvo vacuum for patients protection. Also, we find out a deficient medical education referring to hygiene conditions in dental office. In conclusion, there are deficiencies of the prophylaxis measures in dental office. **Key words**: PROPHYLAXIS MEASURES, DENTAL OFFICE, NOSOCHOMIAL INFECTIONS

Pentru a fi definite ca nosocomiale, infecţiile cavităţii bucale trebuie să îndeplinească unul dintre criteriile: prezenţa microorganismelor izolate din cultura produselor purulente recoltate din ţesuturile cavităţii bucale; a abcesului sau a altei forme de manifestare a procesului infecţios în cavitatea bucală, observate direct, în timpul intervenţiei chirurgicale sau prin examen histopatologic; a abcesului, ulceraţiei, depozitelor albicioase pe mucoasa bucală inflamată sau prezenţa de placarde (1,2).

În cabinetul stomatologic bolile infecţioase se pot transmite prin următoarele modalităţi: contactul direct cu fluidele bucale (de la pacient la personalul medical prin micile tăieturi produse în timpul lucrului, de la personalul medical la pacient prin contactul cu o rană deschisă sau leziune, contactul cu ochii prin frecarea lor cu mâinile murdare), contactul direct cu articole contaminate (instrumente, echipamente, diverse suprafeţe), transmiterea indirectă (persoană infectată - obiect - altă persoană infectată) şi contactul cu poluanţii din aer (proiectarea sângelui sau salivei în ochi, inhalarea microorganismelor din aerul contaminat) (3,4).

Având în vedere că există mecanisme naturale de apărare, persoanele tolerează microorganismele care fac parte din flora normală a organismului lor. În condiţii de stres, oboseală sau distrucţii tisulare aceleaşi persoane devin sensibile la propriile microorganisme. Acest fenomen apare de obicei după intervenţii chirurgicale.

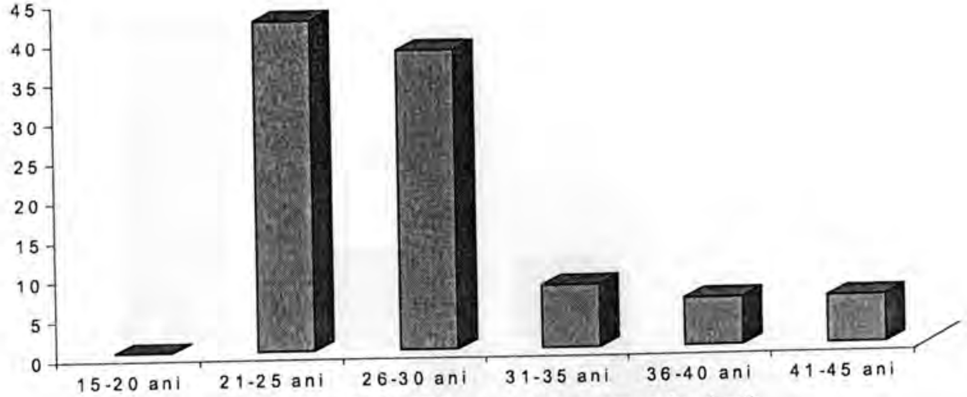


Fig. 1. Distribuţia (%) pacienţilor pe grupe de vârstă

Prevenirea infecţiilor nosocomiale se face prin aplicarea precauţiilor universale (PU) cu respectarea următoarelor reguli de bază: toţi pacienţii sunt consideraţi potenţial infectaţi, sângele, alte fluide biologice şi ţesuturile sunt considerate a fi contaminate cu HIV, Virusul hepatitic B, acele şi alte instrumente folosite în practica medicală sunt considerate ca fiind contaminate după utilizare. Aplicarea PU se referă la utilizarea echipamentului de protecţie adecvat, spălarea mâinilor, prevenirea accidentelor şi a altor tipuri de expunere profesională. Alte măsuri care asigură profilaxia infecţiilor nosocomiale în cabinetele stomatologice sunt: igienizarea şi dezinfecţia cabinetului, recircularea instrumentelor, măsuri pentru controlul infecţiei legate de tratamentul pacientului, dezinfecţia amprentelor, asepsia şi antisepsia (4,5).

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a fost efectuat pe un eşantion format din 50 pacienţi (44% de sex masculin şi 56% de sex feminin), cu vârsta cuprinsă între 15 şi 45 ani, omogen şi reprezentativ statistic. Metoda de lucru a fost ancheta transversală prin aplicarea unui chestionar privind nivelul de implementare a măsurilor profilactice pentru prevenirea infecţiilor nosocomiale în cabinetul stomatologic, chestionar format din 22 de itemi cu referire la: adresabilitatea pacienţilor la cabinetul stomatologic, percepţia pacienţilor cu privire la condiţiile igienico-sanitare ale cabinetului stomatologic, ponderea respectării de către medicii stomatologi a măsurilor de profilaxie a infecţiilor nosocomiale în timpul manoperelor terapeutice, încrederea pacientului de a continua tratamentul stomatologic la acelaşi cabinet.

REZULTATE

Din cei 50 de pacienţi care au completat chestionarul 42% aparţin grupei de vârstă 21-25 ani (fig. 1), 56% au fost de sex feminin (fig. 2) şi 68% au urmat o facultate (fig. 3).

Adresabilitatea pacienţilor la cabinetul stomatologic este relativ bună, aproximativ jumătate din pacienţii investigaţi se prezintă la cabinetul stomatologic de mai multe ori pe an (fig. 4).

Pacienţii investigaţi consideră gradul de curăţenie al cabinetului ca fiind bun (42%),

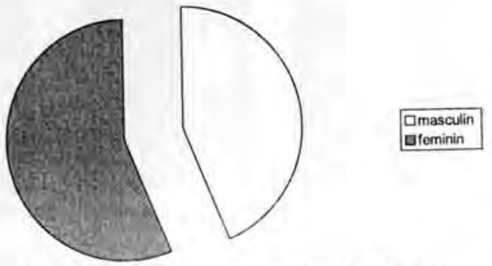


Fig. 2. Distribuţia (%) pacienţilor pe sexe

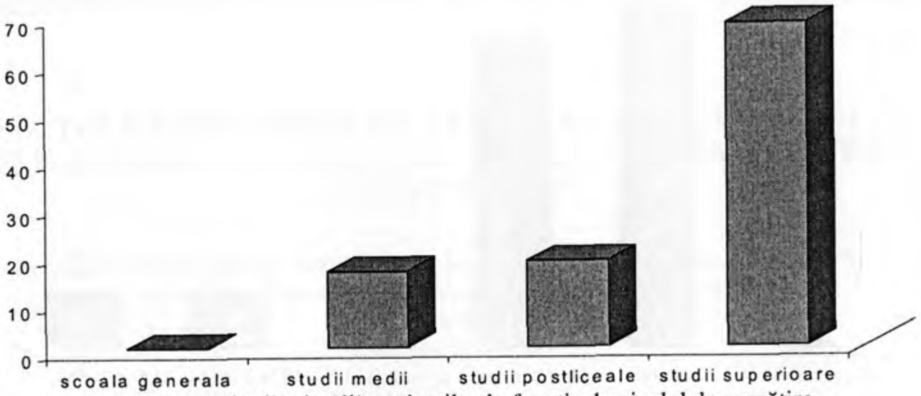


Fig.3. Distribuţia (%) pacienţilor în funcţie de nivelul de pregătire

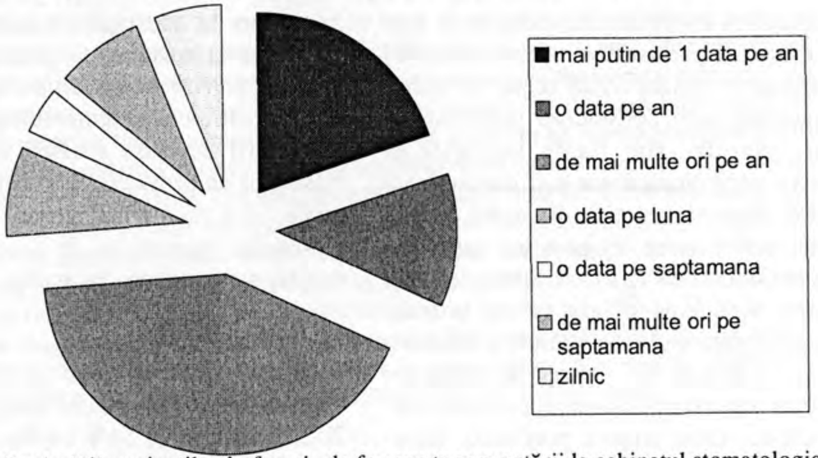


Fig. 4. Distribuţia (%) pacienţilor în funcţie de frecvenţa prezentării la cabinetul stomatologic

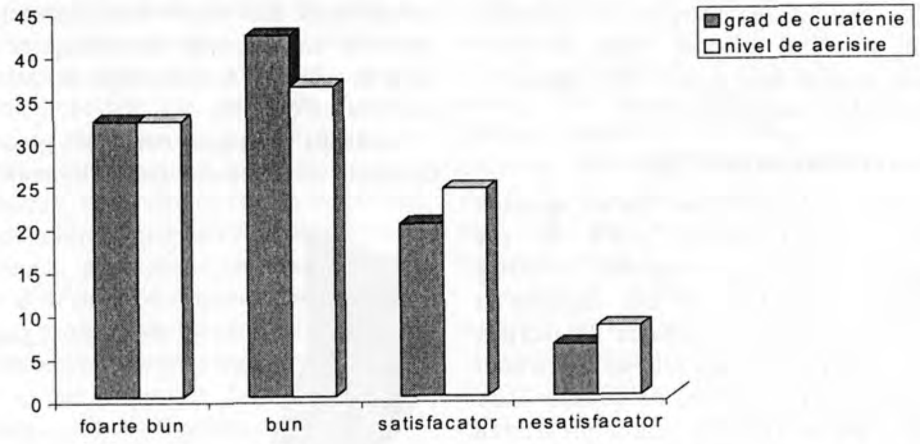


Fig. 5. Frecvenţa (%) pacienţilor în funcţie de aprecierea gradului de curăţenie şi a nivelului de aerisire a cabinetului stomatologic

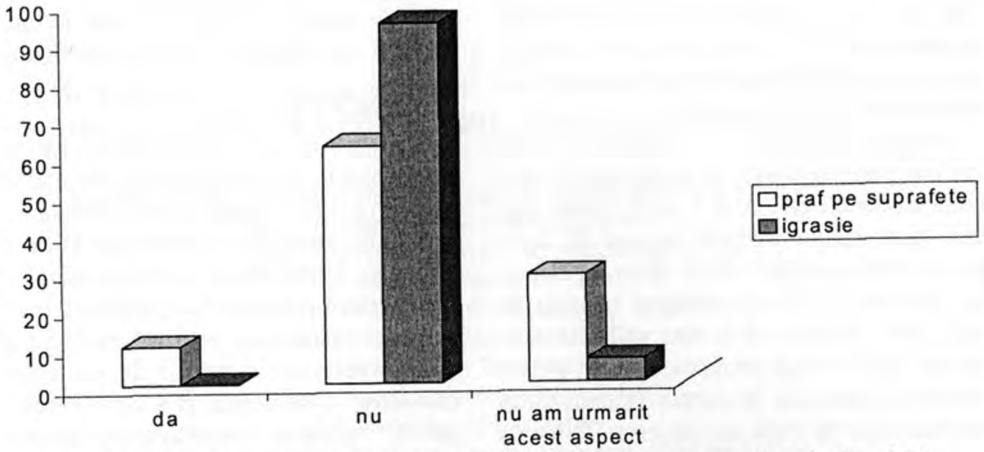


Fig. 6. Frecvenţa (%) pacienţilor în funcţie de prezenţa prafului pe suprafeţe şi a igrasiei în cabinetul stomatologic

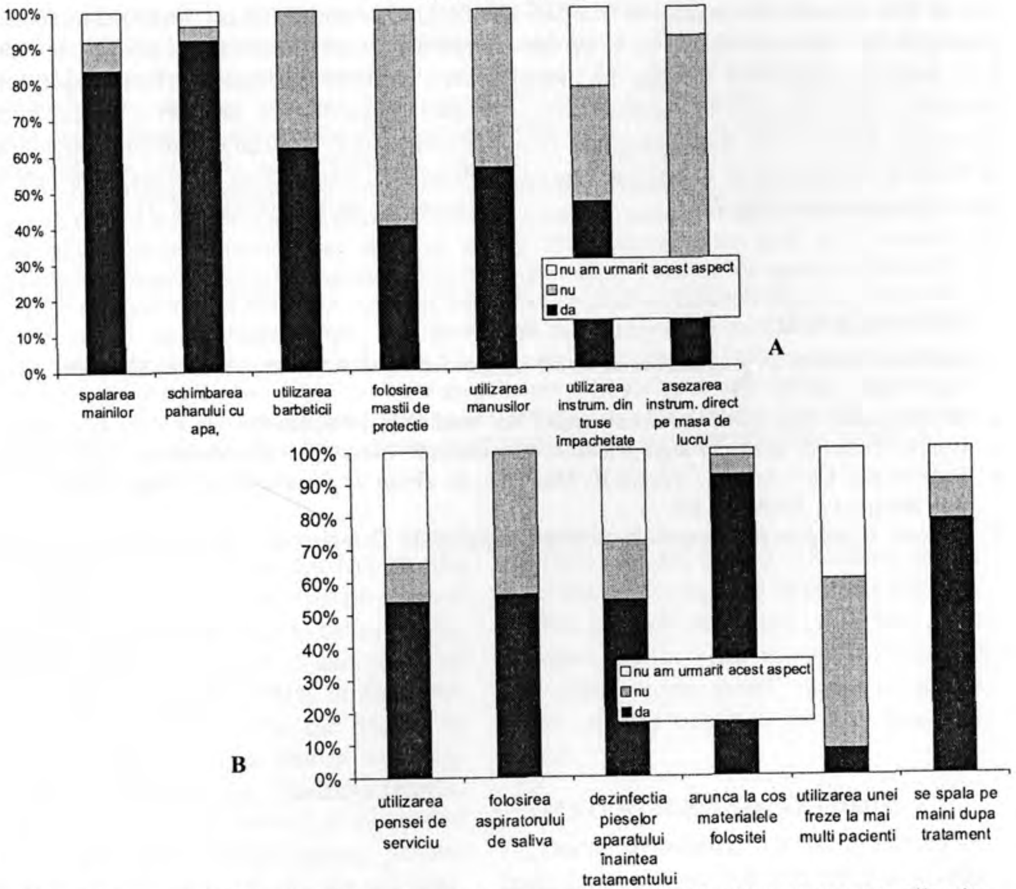


Fig. 7. Repartiţia (%) pacienţilor în funcţie de observaţiile privind implementarea măsurilor de profilaxie de către medicii stomatologi

nivelul de aerisire bun şi foarte bun (68%) (fig. 5), nu au observat existenţa prafului pe suprafeţe (60%) sau nu au fost atenţi la acest aspect (30%) şi nu au observat prezenţa igrasiei (94%) (fig.6).

Medicii stomatologi respectă mai mult sau mai puţin măsurile de profilaxie în cabinetul stomatologic. Astfel, 84% dintre medici şi-au spălat mâinile înainte de începerea tratamentului, 92% dintre pacienţi au observat că li s-a schimbat paharul de apă, 62% afirmă că a fost utilizată barbeţica, 60% afirmă că medicii nu au folosit masca de protecţie în timpul tratamentului stomatologic şi 56% au observat folosirea mănuşilor (fig. 7a).

54% dintre pacienţi au observat că piesele au fost dezinfectate înainte de începerea tratamentului stomatologici, 92% că medicii aruncă materialele folosite în timpul tratamentului la coş, 8% că medicul a folosit aceeaşi freză la mai mulţi pacienţi, 78% că medicii s-au spălat pe mâini după terminarea tratamentului (fig.7b).

Majoritatea pacienţilor au fost mulţumiţi de modul în care au fost trataţi de medicul stomatolog şi s-au simţit în siguranţă.

CONCLUZII

Adresabilitatea pacienţilor la cabinetul stomatologic este relativ bună (de mai multe ori pe an), aceştia fiind mulţumiţi de prestaţiile medicilor stomatologi şi de condiţiile de igienă (bune şi foarte bune). Implementarea măsurilor de profilaxie în cabinetele stomatologice prezintă multiple deficienţe (nefolosirea măştii de protecţie, a mănuşilor, a barbeţicii şi a aspiratorului de salivă, aşezarea instrumentelor direct pe masa de lucru) observate de către pacienţi, însă, datorită unei educaţii sanitare insuficiente pacienţii, nu cer respectarea acestor măsuri. De aici rezultă necesitatea unei educaţii sanitare eficiente privind implementarea măsurilor de profilaxie în cabinetul stomatologic, realizată la nivelul populaţiei deservite, aşa cum se precizează pe larg în literatura de specialitate (4,5).

BIBLIOGRAFIE

1. Berceanu-Văduva D, Anghelescu E, Lazăr D, Iacobiciu I. *Infecţii nosocomiale.* Timişoara: Lito UMF, 2001, 35-50.
2. Voiculescu M. *Boli infecţioase.* Bucureşti: Ed. Medicală, 1989, 60-140.
3. Ivan A. *Tratat de epidemiologie a bolilor transmisibile.* Bucureşti: Ed. Medicală, 2002, 80-110.
4. Podariu AC, Găluşcanu A, Văcaru R, Munteanu R. *Tratat de prevenţie oro-dentară.* Timişoara: Ed. Waldpress, 2003, 25-105.
5. Mureşan L. *Asepsia şi antisepsia în cabinetul stomatologic.* Cluj-Napoca: Ed. Todesco, 2001, 50-75.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 3

ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY OF *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* ISOLATED FROM COLONIZED HOSPITAL PERSONNEL

Antonia Poiată[1], **Cristina Tuchiluş**[1], **Aurora Ambăruş**[2], **Andra Teodor**[3],
Irina Teodorescu[3], **V. Luca**[3], **D. Buiuc**[4]
"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
School of Pharmacy
1 Microbiology Depatment
School of Medicine
4 Microbiology Department
"St. Spiridon" University Hospital Iaşi
2 Microbiological Laboratory
3 "St. Parascheva" Infectious Diseases University Hospital Iaşi

ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY OF *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* ISOLATED FROM COLONIZED HOSPITAL PERSONNEL (Abstract): The present study was performed to investigate the in vitro activity of oxacillin and other antimicrobial agents against *S. aureus* strains obtained from nursing personnel. We tested 127 *S. aureus* colonizing nasal mucous and hand skin and isolated from nursing personnel of University Hospital Department of Infectious Diseases, Iaşi, during June 2005 period. Minimum inhibitory concentrations (MICs) were determined by the dilution method in Mueller-Hinton agar. Most of the *S. aureus* strains were susceptible to tested agents excepted erythromycin and azithromycin. Erythromycin and azithromycin resistance was observed among 29.1% respectively 22% of *S. aureus* strains. Vancomycin was active against all isolates. Teicoplanin was active against against all MRSA excepted one of the strain, with an reduced susceptibility. Linezolid has very good in vitro activity against staphylococci, with an MIC 90 of 2 mcg/ml and only 0.8% resistance. The MIC values range was between 0.5-2 mcg/ml. In conclusion, the usually hygienic methods (disposable gowns, hygienic hand disinfection after each patients contact, masks use when is a risk of aerosolization of MRSA) are indicate for significantly reducing of these strains. **Key words**: *Staphylococcus aureus,* ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY, HOSPITAL

In the last years, Staphylococci strains have become an important causative agent in infections pathology. The principal factor has been aquired resistance to antimicrobial agents. Today, more than 90% of *Staphylococcus aureus* strains have the ability to develop resistance to penicillin by betalactamase production (1). Oxacillin (methicillin) resistance in *S. aureus* is associated with an altered penicillin-binding protein (PBP), wich has low affinity for all betalactam compounds.

These strains, named MRSA are responsible for many hospital infections (2).

The present study was performed to investigate the in vitro activity of oxacillin and other antimicrobial agents against *S. aureus* strains obtained from nursing personnel.

MATERIALS AND METHODS

Bacterial strains. All 127 *S. aureus* colonizing nasal mucous and hand skin were isolated from nursing personnel of University Hospital Department of Infectious Diseases, Iaşi, during June 2005 period.

Isolates were identified as coagulase-positive staphylococci by demonstrating a positive coagulase test. Methicillin resistant *S. aureus* isolates were confirmed by the oxacillin agar screen. Quality control reference strain used was *Staphylococcus aureus* ATCC 25923.

Antimicrobial agents: oxacillin, loracarbef, cefepim, cefoperazona, imipenem, teicoplanin, vancomycin, azithromycin, erythromycin, linezolid, gatifloxacin and ofloxacin were provided as pure sterile substances of known potency and dissolved extemporaneously according to the recommendations of the manufacturers. The concentration range for all antimicrobials was 0.06-64 mg/l.

Sensitivity testing

The agar dilution method was used for studying the antimicrobial activity. Serial twofold dilutions of each agents were prepared in Mueller-Hinton agar. The inoculum size was 10^4 cfu/spot.

The minimum inhibitory concentration (MIC) was defined as the lowest concentration of antimicrobial that inhibited visible bacterial growth.

TABLE I

Established breakpoints for susceptible isolates recommended for *S. aureus* by NCCLS (3)

Antimicrobial agent	NCCLS breakpoint (mcg/ml)
Oxacillin	≤ 2
Cefepime	≤ 8
Cefoperazone	≤ 16
Loracarbef	≤ 8
Imipenem	≤ 4
Vancomycin	≤ 4
Teicoplanin	≤ 8
Erythromycin	≤ 0.5
Azithromycin	≤ 2
Gatifloxacin	≤ 0.5
Ofloxacin	≤ 1
Linezolid	≤ 4

Susceptibilities were interpreted using the National Committee for Clinical Laboratory Standards breakpoints (3). Resistance rates are reported using the NCCLS breakpoints for the fully susceptible category (tab. I). Strains presenting intermediate MIC values were considered resistant.

RESULTS AND DISCUSSION

Table II show the performance of the 12 agent tested against 127 *S. aureus* isolates, as MIC ranges, MIC 50, MIC 90 (mcg/ml) and percentages of resistant strains

According to the NCCLS breakpoints (3) 7.1% of the surveillance strains were resistant to oxacillin. Most of the *S. aureus* strains were susceptible to tested agents excepted erythromycin and azithromycin. Erythromycin and azithromycin resistance was observed among 29.1% respectively 22% of *S. aureus* strains.

Vancomycin was active against all isolates. Teicoplanin was active against against all MRSA excepted one of the strain, with an reduced susceptibility (MIC of 16 mcg/ml).

Linezolid has very good in vitro activity against staphylococci, with an MIC 90 of 2 mcg/ml and only 0.8% resistance. The MIC values range was between 0.5-2 mcg/ml.

TABLE II

Susceptibility results of 127 *S. aureus* isolates obtained from nursing personnel

Antimicrobial agent	Range	MIC (mcg/ml)		%
		50%	90%	Resistance
Oxacillin	0.25-16	0.5	2	7.1
Cefepime	0.5-32	2	8	11
Cefoperazone	0.5-32	2	16	7.1
Loracarbef	0.25-32	0.5	8	12.6
Imipenem	0.25-16	0.5	4	7.1
Vancomycin	0.5-2	1	2	0
Teicoplanin	0.5-32	1	4	2.6
Erythromycin	0.125-16	0.25	8	29.1
Azithromycin	0.25-16	1	16	22
Gatifloxacin	0.125-16	0.125	0.5	7.1
Ofloxacin	0.25-16	0.25	2	11.9
Linezolid	0.25-16	0.25	2	0.8

TABLE III

Resistance profile of MRSA strains obtained from nursing personnel

Strains (code)	Sources	MIC values (mcg/ml) of:												Resistance profile
		OXA*	CP	CPZ	LOR	IMI	VA	TEIC	E	AZIT	GAT	OF	LIN	
10	Finger Replica-plates	16	32	32	32	16	1	8	16	16	0.5	2	0.5	OXA, CP, CPZ, LOR, IMI, E, AZIT
46	Finger	16	32	32	32	8	1	2	16	16	4	16	2	OXA, CP, CPZ, LOR, IMI, E, AZIT, G
100	Replica-plates	16	32	32	32	16	1	2	16	16	4	16	1	OXA, CP, CPZ, LOR, IMI, E, AZiT
38	Nasal carriers	8	32	32	16	8	1	8	8	16	8	4	1	OXA, CP, CPZ, LOR, IMI, E
39	Nasal carriers	16	32	32	32	16	1	0.5	0.5	2	1	16	0.5	OXA, CP, CPZ, LOR, IMI, GAT
102	Nasal carriers	16	32	32	16	16	0.5	0.5	16	1	0.25	0.5	0.5	OXA, CP, CPZ, LOR, IMI, E
93	Nasal carriers	16	16	32	16	16	0.5	16	8	16	4	4	0.5	OXA, CP, CPZ, LOR, IMI, TEIC
107	Nasal carriers	16	16	32	32	16	1	0.5	8	8	0.5	0.5	0.5	OXA, CP, CPZ, LOR, IMI, E
191	Nasal carriers	16	32	32	32	16	1	0.5	8	8	0.5	0.5	0.5	OXA, CP, CPZ, LOR, IMI, E

Nine (7.1%) of *S. aureus* strains were oxacillin (methicillin) resistant. The resistance profiles of these isolates are presented in Table III. All of the isolates MRSA exhibited the resistance to multiple antibiotics.

Erythromycin resistance was observed among eight of these nine MRSA strains. A high rate of resistance to azithromycin (MIC >8 mcg/ml) among methicillin-resistant strains was also observed.

Quinolone resistance of MRSA was common: ofloxacin and gatifloxacin were effective against only three respectivelly four of MRSA isolates reflecting a decline in the quinolone susceptibility.

Two resistance profile were the most frequent: OXA, CP, CPZ, LOR, IMI, E, AZT, GAT, OF and OXA, CP, CPZ, LOR.

A high incidence of multiply and methicillin-resistant *S. aureus* strains were reported from European countries, Australia, Africa, Asia, China, South America (2,4,5).

Nasal colonization with methicillin-resistant *S. aureus* is less frequent among the hospital personnel. For carrieris of MRSA strains sanitation by topical application of fusidic acid and mupirocin nasal ointment is indicated (6).

The contamined hands of nursing is regarded as an important souce of MRSA in hospitals (7). The spread of MRSA are also in connection with the patient environment, that may be a contamination source of the personnel hands.

In this case, the dissemination of MRSA is limited by application of control measures of desinfection regimes sanitation of nasal carriers, continous educational program on the posibility of cross-infection.

In conclusion, the usually hygienic methods (disposable gowns, hygienic hand disinfection after each patients contact, masks use when is a risk of aerosolization of MRSA) are indicate for significantly reducing of these strains.

REFERENCES

1. Howe RA, Brown NM, Spencer RC. The new threats of Gram positive pathogens: re-emergence of things past. *J Clin Pathol* 1996; 49: 444-449.
2. Voss A, Doebbeling BN. The world-wide prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int Antimicrob Agents* 1994; 5: 1001-1006.
3. *** National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance Standard for Antimicrobial Susceptibility Testing*. 15th Informational Supplement 2005; 25 (1).
4. Lelievre H, Lina G, Jones ME et al. Emergence and spread in French hospitals of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with increasing susceptibility to gentamicin and other antibiotics. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3452-3457.
5. Mato R, Santos Sanches I, Venditti M et al. Spread of the multiresistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) to Italy and Scotland. *Microb Drug Resist* 1998; 4: 107-112.
6. Rebole AC, John JF, Platt CG, Cantey R. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak at a Veterans Association Medical Center: importance of carriage of the organism by hospital personnel. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990; 11: 291-296.
7. Cederna JE, Terpenning MS, Ensberg M, Bardley SF, Kauffman CA. *Staphylococcus aureus* nasal colonization in a nursing home: eradication with mupirocin. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990; 11: 13-16.

NOUTĂŢI

TRATAMENTUL REFLUXULUI GASTROESOFAGIAN CU ESOMEPRAZOL LA PACIENŢII CU ASTM BRONŞIC

Interrelaţia dintre refluxul gastroesofagian şi asmul bronşic este recunoscută şi bine documentată: asocierea refluxului gastroesofagian agravează simptomatologia respiratorie nocturnă, majoritatea medicamentelor utilizate în tratamentul astmului bronşic accentuează refluxul esofagian. Autorii şi-au propus să studieze beneficiul tratamentului refluxului gastroesofagian cu esomeprazol asupra funcţiei respiratorii la pacienţii astmatici. Studiul, publicat în American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, a fost realizat pe 770 pacienţi cu astm bronşic moderat - sever randomizaţi pe esomeprazol 80 mg/zi în două prize sau placebo, timp de 16 săptămâni. Pacienţii au fost repartizaţi în trei grupe de studiu, în funcţie de simptomatologia de reflux prezentă: pacienţi cu reflux esofagian, simptomatologie nocturnă sau asocierea ambelor situaţii. La pacienţii cu reflux gastroesofagian şi simptomatologie nocturnă trataţi cu esomeprazol s-a constatat ameliorarea fluxului epirator de vârf matinal şi nocturn cu 8,7 L/min şi respectiv 10,2 L/min ($p < 0,05$ pentru ambele momente ale determinării). Pacienţii astmatici trataţi cu agonişti beta2 cu durată lungă de acţiune şi esomeprazol au prezentat creşteri ale celor doi parametri de 12,2 L/min şi 11,1 L/min, cu aceeaşi semnificaţie statistică ($p < 0,05$). Ameliorarea fluxului expirator de vârf a fost mai evidentă la pacienţii cu reflux gastroesofagian şi simptomatologie nocturnă (14,8 L/min şi 19,0 L/min). În toate cazurile tratamentul cu esomeprazol a fost bine tolerat, fără efecte secundare semnificative. Esomeprazolul nu ameliorează semnificativ parametrii respiratori la toţi pacienţii cu astm bronşic şi reflux esofagian. Acest efect a fost observat numai la pacienţii cu reflux şi simptomatologie nocturnă, precum şi la pacienţii trataţi cu agonişti beta2 cu durată lungă de acţiune. Autorii consideră că sunt necesare studii ulterioare care să caracterizeze grupul optim de pacienţi astmatici la care terapia refluxului gastroesofagian ameliorează funcţia respiratorie (Kiljander OT. Esomeprazol improves lung function in some asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1091-1097).

Camelia Cojocaru

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 3

DISSEMINATED INFECTION DUE TO *CANDIDA GUILLIERMONDII* IN A PATIENT WITH AML(M4). CASE STUDY

Carmen Pânzaru[1], Maria Dan[1], Cristina Burcoveanu[2], Ana Mereuţă[1], D. Buiuc[1]
"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
School of Medicine
1 Medical Microbiology
"St. Spiridon" Universitary Hospital
2 Hematology Clinic

DISSEMINATED INFECTION DUE TO *CANDIDA GUILLIERMONDII* IN A PATIENT WITH ACUTE MYELOGENOUS LEUKEMIA. A CASE STUDY (Abstract): A 43 year-old patient admitted with acute myelogenous leukemia, developed bronchopneumonia and sepsis during profound neutropenia. Fever and pulmonary infiltrates did not improve by using empiric antibacterial therapy (Cefoperazona-Sulbactam, Trimethoprim-Sulphametoxazol). Blood and sputum culture were performed and patient received Voriconazol. Both cultures, from blood and sputum, yielded *Candida guilliermondii* after 48 hours of incubations. The isolates have the same biochemical and antimicrobial spectrum and were susceptible to Amphotericin B and Fluconazole. After a few days of therapy with Voriconazol, fever disappeared and the clinical state of patient was improved. A culture from pharyngeal swab, performed after 11 days, yielded the same microorganism. **Conclusions**: 1. The emergence of less common, but medically important fungal pathogens, including *Candida guilliermondii*, contributes to the rate of morbidity and mortality, especially in the increasingly expanding population of immunocompromised patients. 2. We consider that the oropharyngeal colonization with *Candida guilliermondii* and profound neutropenia predispose our patient to develop bronchopneumonia and candidemia. **Key words**: *Candida guilliermondii*, ACUTE LEUKEMIA, DISSEMINATED INFECTION

The invasive fungal infections are important causes of morbidity and mortality in patients with malignant hemopathies. The fungaemias determined by *Candida guilliermondii* are rarely quoted in literature, frequently reported being the skin infections. The mortality which is associated with the infections with *C guilliermondii* is of 24% (1), similar with that associated with *C albicans* and *C krusei*, most of the deaths occurring in patients with neoplasias.

CASE REPORT

We communicate a case with disseminated infection with *Candida guilliermondii* in a 48 year old patient, diagnosed with myeloid acute leukemia type M4/M5, in May 2004. During the period of post-therapeutic aplasia there were registered the following infectious complications: labial herpes, bronchopneumonia with respiratory insufficiency, persistent feverish syndrome under antibiotic therapy with a wide spectrum (Cefoperazona+Sulbactam, Biseptol, Diflucan and then Voriconazol). During the feverish syndrome we collected blood for bloodcultures (inseminated on the diphasic media culture *Hemoline Performance Duo, bioMerieux*) and afterwards sputum. The aerobe vial of the bloods culture got positive after 16 days of incubation at 37 degrees. On the smear from the blood culture we noticed yeasts with blastoconidia; on the subculture on dextrose Sabouraud and boold agar incubated at 30 degrees there were plain, wet colonies, having a beige color, with the smell of yeast (fig. 1). The smear from the culture has highlighted blastoconidia in clusters (fig.1). We identified the isolated element with the help of API 32C galleries (*bioMerieux)* and we tested the sensitivity by using ATB FUNGUS galleries (*bioMerieux*). The stem was sensitive at 5 Flucitozina, Amphotericina B, Fluconazol, Irtaconazol.

In the sputum culture, on the smear Gram, after the quality test of the sample (fig. 2) in the examination increased by 1000 times we noticed the presence of fungus with blastoconidia significantly associated to inflammatory cells. The sputum culture has isolated *Candida guilliermondii*, after 24 hours of incubation. The same yeast (biotype and antibiotype) was identified also in the pharyngeal exudates collected afterwards (after 11 days).

The late results from the exam of the blood culture (positive after 16 days of incubation) and of the sputum (collected 3 days before the bloodculture got positive) did not influence the therapeutic decision nor the clinical evolution of the patient. At the moment of the bloodculture and the sputum, the patient had already been given Voriconazol. Due to the antibiotic therapy firstly administered, the clinical status of the patient was improved.

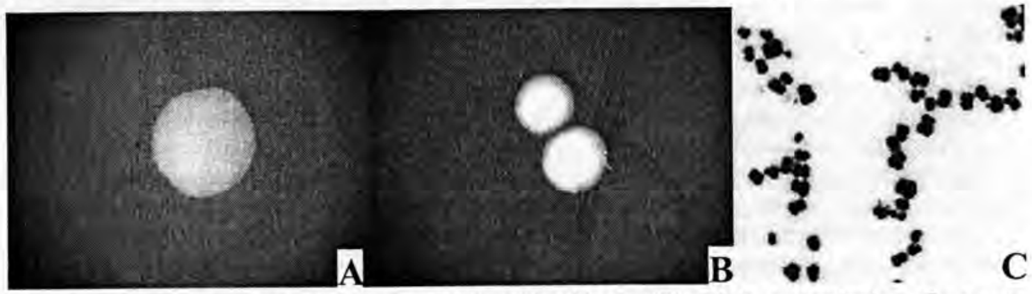


Fig. 1. Subculture on dextrose Sabouraud (A) and boold agar (B): plain, wet colonies; C - smear from the culture (Gram stain, 1000x): blastoconidia in clusters

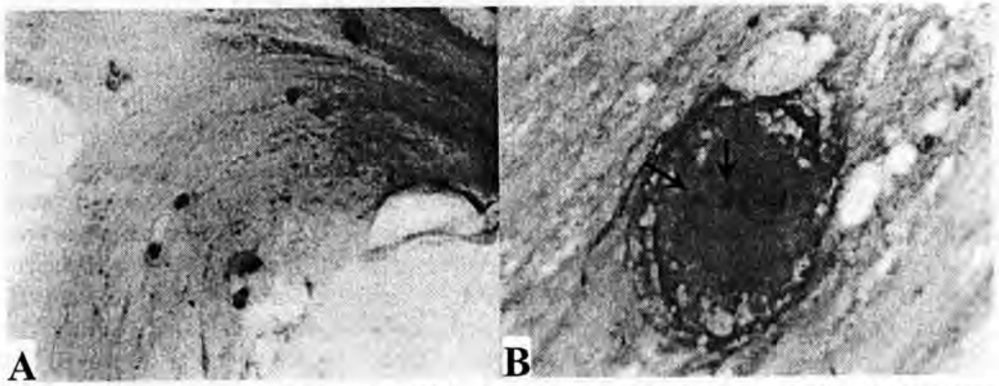


Fig. 2. A. Sputum smear (Gram stain, 100x), the quality test of the sample: > 25; inflammatory cells and < 1 superficial epithelial cell in medium/microscopic field, fibrine; B. Sputum smear (Gram stain, 1000x): the presence of fungus with blastoconidia significantly associated to inflammatory cells

DISCUSSIONS

Candida guilliermondii was isolated from the normal flora of the skin and the digestive mucus, but also from sea water, milk, beer, from the hands of the medical staff and from the heparine solutions. Literature quotes its involvement in many types of human infections: skin, urinary, otitis, osteomyelitis, dental abscesses, keratitis, vaginitis, endocarditis (2,3,4,5), but systemic infections are rare (0,7-5% of the candidemias determined by *Candida spp*) (1,6,7). In the last two decades the proportion of species of *Candida* non-*C albicans* involved in fungemias has increased from 10-40% up to 35-65% (1). The stem of *C guilliermondii* communicated belongs to a study realized on a 2 year period, which contained systemic infections in patients with malignant hemopathies; we isolated 10,25% fungus from the total of the isolates(4 stems: 2 of *Candida* non-*C albicans* and 2 of filamentous fungus).

The diagnosis of fungal infections is complex, on one hand because of the difficulties of establishing the clinical significance, and on the other hand because of the late results obtained through cultivation. The antigenic and molecular tests still have unclear indications and raise issues of clinical interpretation (8). In our case, after the entrance in post-therapeutic aplasia, the patient presented signs of bronchopneumonia (clinical and radiological), but no sample of sputum of an appropriate quality could be obtained in order to establish the clinical significance of a possible opportunistic pathogen from the inferior respiratory tract. Because of the persistence of the fever under the antibiotic prophylaxis with a large spectrum (Cefoperazona+Sulbactam, Biseptol), the patient was also given Diflucan. After 5 days, as the fever persisted, Diflucan was replaced with Voriconazol. Thus, at the moment the pathological products were collected (bloodculture and sputum), the patient had already had antifungal prophylaxis, which can explain the delay in making the blood culture positive (16 days). Because of the significant association of the fungus with inflammatory cells in the sputum sample, we could establish the clinical significance of the stem of *C guilliermondii*, isolated predominantly in the sputum culture (10). The diagnosis of disseminated infection with *C guilliermondii* was given based on the isolation of the same stem (biotype, antibiotype) and of blood (according to the criteria proposed by the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses (9).

From the factors that predispose to systemic fungal infections often quoted are neutropenia prolonged over 3 weeks, the selective pressure of antibiotic-therapy over the resident microbiota, the presence of central venous catheter, the colonization with *Candida spp.* (9). When the infectious symptoms occurred, our patient had neutropenia and received antiobiotic prophylaxis with a large spectrum. As no other infection was found (ex. central venous catheter), we investigated the microbiota of the digestive tract for the identification of the possible entrance gate of *C guilliermondii*. We collected faeces and pharyngeal exudates after 11 days from the start of the therapy with Voriconazol. We planted these pathological products on Sabouraud medium with Cloramfenicol and only from the pharyngeal exudates we identified a stem of *C guilliermondii* identical with those isolated from the blood and sputum (the same biotype and antibiotype).

The therapy with azoles seems to be associated with the best results, while many stems of *C guilliermondii* are tolerant or resistant to polyenes.(1). Literature also quotes stems highly resistant to Fluconazol and Itraconazol(11) and in 2000 Mardani M. et al. (12) drew the attention that nosocomial fungemias with *C guiliermondii* in

patients with neoplasias are often associated with an unfavourable result in spite of the aggressive antifungal therapy. The isolated stem was sensitive both to azoles and to polyenes and the clinical state of the patient improved under the therapy with Diflucan and Voriconazol.

As a conclusion, the occurrence of the new species of *Candida* non *C albicans*, including *C guilliermondii*, contributes to the increase of the morbidity and mortality rate in immunocompromised patients. We consider that severe neutropenia and oropharyngeal colonization with *C guilliermondii* constituted the factors leading to the occurrence of bronchopneumonia and candidemia in our patient.

This study was supported by CNCSIS Grant 1219.

REFERENCES

1. Kremery V, Barnes AJ. Non-albicans *Candida spp* causing fungaemia : pathogenity and antifungal resistance. *J Hosp Infect* 2002 ; 50 : 243-260.
2. Boldesco J, Duca E, Negoitza C, Marco C. Endocardite mycosique a *Candida guilliermondii. Semaine des Hopitaux* 1960, 57 : 3181-3184.
3. Mlinaric-Missoni E, Lipozencic J, Marinovic-Kulisis S et al. Fungal infection of urogenital system. *Acta Dermatovenerol Croat* 2004 ; 12 (2) : 77-80.
4. Dorko E, Pilipcnec E, Tkacikova L. Fungal Diseases of the Respiratory Tract. *Folia Microbiol* 2002 ; 47 (3) : 300-304.
5. Jautova J. Viragova S. Ondrasovic M. Holoda E Incidence of Candida species isolated from human skin and nails : a survey. *Folia Microbiol* 2001 *;* 46 (4) : 333-337.
6. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV et al. International surveillance of bloodstream infections due to Candida species : frequency of occurrence and antifungal susceptibilities of isolates collected in 1997 in the United States, Canada and South America for the SENTRY Program. The SENTRY Participant Group. *J Clin Microbiol* 1998 ; 36 (7) : 1886-1889.
7. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV et al. International surveillance of bloodstream infections due to Candida species in the European SENTRY Program : species distribution and antifungal susceptibility including the investigational triazole and echinocandin agents. SENTRY Participant Group (Europe). *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999 ; 35 (1) ; 19-25.
8. Ellis M. Preventing microbial translocation in haematological malignancy. *Br J Haematol* 2004 ; 125 : 282-293.
9. Ascioglu S et al. Defining Opportunistic Invazive Fungal Infections in Immunocompromised Patients with Cancer and Hepatopoietic Stem Cell Transplants : An International Consensus. *Clin Infect Dis* 2002 ; 34 : 7-14.
10. Buiuc D. *Tratat de microbiologie clinică*. Bucureşti : Ed. Medicală, 1999.
11. Tietz HJ, Czaika V, Sterry W. Case report. Osteomyelitis caused by high resistant Candida guilliermondii, *Mycoses* 1999 ; 42 (9-10) : 577-580.
12. Mardani M, Hanna HA, Girgawy E, Raad 1. Nosocomial Candida guilliermondii fungemia in cancer patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000 ; 21 (5) : 336-337.

CONŢINUTUL ÎN PLUMB, NICHEL ŞI MANGAN AL CIUPERCILOR COMESTIBILE

Cornelia Mircea[1], Luminiţa Agoroaei[1], Florina Crivoi[2], Mihaela Pascu[2], Claudia Butnaru[1], C. Tănase[3], V. Chinan[3], Ana Jercan-Cojocariu[3], Elena Butnaru[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Farmacie
1 Disciplina de Toxicologie
2 Disciplina de Fizică
Universitatea "Al.I. Cuza" Iaşi
Facultatea de Biologie
3 Disciplina de Micologie

LEAD, NICKEL AND MANGANESE CONTENT IN EDIBLE MUSHROOMS (Abstract) : The mushrooms accumulate from environmental different kind of pollutants depend by their species, growth phase, and ecological category. For this reason we analysed 55 samples of mushrooms (39 species) with different type of edible proprieties, harvested from Suceava and Iaşi County. Samples dried to 105°C had been mineralised with nitric acid, by SAA in mineralised had been determined manganese, lead and nickel. From samples 52 (94.54%) contain manganese, 36 contain lead (65.45%) and 28 contain nickel (50.90%). Over 50% of samples contain the greatest quantity of metals in cap comparative with stalk. The highest quantity of metals had been determined in poor edible mushrooms. All samples contain lead over 3 mg/kg with maximum in *Chalciporus piperatus* (SV 3) - 237.40, *Clitopilus prunulus* - (SV 2) - 109,28. The most contamined samples had been harvested from Rarău Montagne - Valea Caselor and Bucium - Dobrovăţ Forest. **Key words** : MUSHROOM, LEAD, MANGANESE, NICKEL

Ciupercile, prin structura şi compoziţia lor, au capacitatea de a acumula din mediu diferiţi poluanţi organici şi anorganici. Dintre aceşti poluanţi metalele reprezintă o categorie aparte deoarece sunt uşor reţinute de ciuperci, iar prin consumul ciupercilor de către om pătrund în organism şi pot determina efecte toxice la om. Acumularea metalelor în ciuperci poate fi utilizată pentru evaluarea gradului de contaminare chimică a mediului.

Ciupercile acumulează metale în funcţie de : gradul de dezvoltare a acestora, de grupa ecologică, de tipul metalului (1). S-a dovedit că ciupercile mature au o capacitate mai mică de a fixa metalele comparativ cu cele tinere, iar cel saprofite acumulează mai intens metalele comparativ cu ciupercile micorizante. Dintre ciuperci au capacitate ridicată de a acumula metale toxice, cele din genurile *Boletus*, *Agaricus* sau specia *Macrolepiota procera* (1,2,3,4).

Dintre metale, în cadrul studiului am evaluat cotaminarea chimică a ciupercilor comestibile cu mangan, nichel şi plumb, deoarece pătrunse în organismul uman prin alimente aceste metale pot determina următoarele efecte toxice : reducerea biosintezei hemoglobinei, encefalopatie saturnină (plumbul) ; afectarea morfologiei neuronului, tulburări nervoase de tip Parkinson, instabilitate emoţională (manganul) ; afectarea miocardului (nichelul).

MATERIAL ŞI METODĂ

În cadrul studiului au fost analizate 55 probe de ciuperci (39 de specii) cu comestibilitate foarte bună (21), bună (8) şi mediocră (26).

Probele au fost recoltate în lunile iulie-septembrie 2005, din judeţele Suceava (29 probe) şi Iaşi (26 probe). Zonele de recoltare au fost:

- judeţul Suceava - Valea Caselor - Rarău (SV 1), Tinovul Grădiniţa (SV 2), Masivul Giumalău (SV 3), Benea - Răchitişul Mare (SV 4), Coşna (SV 5), Masivul Rarău (SV 6),
- judeţul Iaşi - Pădurea Bârnova (IS 1), Mironeasa (IS 2), Valea lui David (IS 3), Grădina Botanică (IS 4), Pădurea Dobrovăţ - Bucium (IS 5), Codrii Paşcanilor (IS 6).

Probele uscate (pălărie, picior, lamele) la 105°C au fost mineralizate cu HNO_3 concentrat. Mineralizatul a fost analizat prin spectrometrie de absorbţie atomică (SAA) determinându-se: cupru, zinc, fier, mangan, nichel, plumb. Rezultatele sunt exprimate în mg metal/kg ciupercă uscată.

TABELUL I

Concentraţiile în mangan (mg/kg ciupercă la 105°C)

Proba	Comestibilitate foarte bună		Comestibilitate bună		Comestibilitate mediocră	
	minima	maxima	minima	maxima	minima	maxima
pălărie	*Russula virescens* – vineţica pestriţă (IS 2) - 2,13	*Marasmius oreades* – bureţi de rouă (SV 3) - 56,01	*Boletus erythropus* – burete cu picior roşu (SV 3) - 2,19	*Boletus erythropus* - burete cu picior roşu (SV 1) - 42,48	*Lactarius deterrimus* – râşcov (SV 1) - 3,31	*Pluteus cervinus* – ciuperca cerbilor (IS 2) - 163,17
picior	*Cantharellus cibarius var. pallidus* - gălbiori (IS 2) - 3,50	*Marasmius oreades* – bureţi de rouă (SV 3) - 128,02	*Russula cyanoxantha* – vineţica porumbeilor (IS 5) - 6,87	*Boletus erythropus* - burete cu picior roşu (SV 1) - 109,23	*Sarcodon imbricatus* – barba ţapului (SV 6) - 3,06	*Pluteus cervinus* – ciuperca cerbilor (IS 2) - 152,43
ciuperca întreagă	*Russula virescens* – vineţica pestriţă (IS 2) – 1,42	*Marasmius oreades* – bureţi de rouă (SV 3) – 92,01	*Boletus erythropus* (SV 3) – 1,09	*Boletus erythropus* (SV 1) – 75,85	*Lactarius deterrimus* (SV 1) – 1,65	*Pluteus cervinus* (IS 2) – 157,80

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Manganul a fost determinat în 52 de probe (94,54%), nichelul în 28 de probe (50,90%), iar plumbul în 36 de probe (65,45%). Valorile minime şi maxime determinate sunt prezentate în tabelele I, II şi III.

Din analiza rezultatelor obţinute se observă prezenţa unor cantităţi mai mari de metale în pălărie comparativ cu piciorul. De foarte multe ori persoanele preferă să consume doar pălăriile ciupercilor. Între cele trei metale există diferite variaţii, astfel manganul a fost determinat mai mult în pălărie comparativ cu piciorul în 70 % din probele cu comestibilitate foarte bună, 75 % din probele cu comestibilitate bună şi 60,86 % din probele cu comestibilitate mediocră. Nichelul a fost determinat în cantităţi mai mari în pălărie decât în picior în 25% din probele cu comestibilitate foarte bună, 80% din probele cu comestibilitate bună, 64,28% din probele cu comestibilitate mediocră, iar plumbul în 23,07 % din probele cu comestibilitate foarte bună, 83,33% din probele cu comestibilitate bună şi 47,05%

TABELUL II

Concentraţiile în nichel (mg/kg ciupercă la 105°C)

Proba	Comestibilitate foarte bună		Comestibilitate bună		Comestibilitate mediocră	
	minima	maxima	minima	maxima	minima	maxima
pălărie	*Calocybe gambosa* 2– burete de mai (IS 3) - 0,79	*Russula virescens* – vineţica pestriţă (IS 2) - 6,74	*Pleurotus ostreatus var. pulmonarius* – păstrăv de fag (IS 5) - 2,25	*Rozites caperata* – scufiţa caprei (SV 4) – 14,78	*Polyporus squamosus* – urechea nucului (IS 4) - 2,33	*Ptychoverpa bohemica* - ciolan (IS 5) - 28,65
picior	*Calocybe gambosa 1* – burete de mai (IS 3) - 2,55	*Morchella conica* - zbârciog (SV 1) - 26,14	*Amanita rubescens* - cuci (IS 2) - 6,82	*Amanita rubescens* - cuci (IS 2) - 6,82	*Lactarius deterrimus* - râşcov (SV 1) - 3,51	*Peuteus cervinus* – ciuperca cerbilor (IS 6) - 19,60
ciuperca întreagă	*Morchella esculenta var. umbrina* – ciuculeţi, zbârciog (SV 1) - 1,22	*Morchella conica* - zbârciog (SV 1) - 13,82	*Pleurotus ostreatus var. pulmonarius* – păstrăv de fag (IS 5) - 1,12	*Rozites caperata* – scufiţa caprei (SV 4) - 7,39	*Polyporus squamosus* – urechea nucului (IS 4) - 1,16	*Collybia dryophila* (SV 5) - 15,02

TABELUL III

Concentraţiile în plumb (mg/kg ciupercă la 105°C)

Proba	Comestibilitate foarte bună		Comestibilitate bună		Comestibilitate mediocră	
	minima	maxima	minima	maxima	minima	maxima
pălărie	*Morchella elata* (SV 1) - 9,53	*Macrolepiota procera* – pălăria şarpelui (SV 3) - 50,21	*Amanita rubescens* - cuci (IS 2) - 22,18	*Rozites caperata* – scufiţa caprei (SV 4) 55,43	*Polyporus squamosus* – urechea nucului (IS 4) - 5,25	*Ptychoverpa bohemica* - ciolan (IS 5) - 171,91
picior	*Macrolepiota procera* – pălăria şarpelui (SV 3) - 9,98	*Clitopilus prunulus* - nicorete (SV 2) - 184,63	*Pleurotus ostreatus var. pulmonarius* – păstrăv de fag (IS 5) - 18,70	*Amanita rubescens* - cuci (IS 2) - 40,95	*Lactarius piperatus* – burete iute (IS 1) - 15,73	*Chalciporus piperatus* (SV 3) - 387,90
ciuperca întreagă	*Morchella elata* (SV 1) - 4,76	*Clitopilus prunulus* - nicorete (SV 2) - 109,28	*Amanita rubescens* - cuci (SV 3) - 15,45	*Amanita rubescens* - cuci (IS 2) - 31,56	*Lactarius piperatus* – burete iute (IS 1) - 7,86	*Chalciporus piperatus* (SV 3) - 237,40

din probele cu comestibilitate mediocră.

Pe ansamblu, peste 50% din probele analizate conţin cantităţi mai mari de metale în pălărie comparativ cu piciorul. Capacitatea mai mare de acumulare a metalelor în pălărie comparativ cu piciorul este observată şi în studii efectuate în Spania, Croaţia, Polonia, Suedia, România (1,2,3,4,5,6). Raportat la gradul de comestibilitate, concentraţiile de metal în pălărie cresc astfel: probe cu comestibilitate foarte bună, mediocră şi bună.

Pentru ciuperca întreagă concentraţiile în metal cresc de la probele cu comestibilitate bună, la cele cu comestibilitate foarte bună şi cele cu comestibilitate mediocră. Se observă diferenţe foarte mari dintre concentraţiile minime şi maxime indiferent de gradul de comestibilitate al ciupercii, la ciupercile cu comestibilitate mediocră s-a înregistrat cea mai mare variaţie, iar dintre metale, cele mai mari variaţii s-au observat la plumb, iar cele mai mici la nichel.

Legislaţia sanitară din România nu prevede limite maxime pentru conţinutul de metale din ciuperci. Ciupercile din flora spontană ca şi cele de cultură nu sunt incluse în lista alimentelor pentru care sunt prevăzute limite maxime admise pentru poluanţi.

Unii cercetători consideră pentru mangan o limita maximă admisă de 10 mg Mn/kg ciupercă uscată deoarece acesta intră în structura enzimelor oxidazice. Dintre probele analizate 31 (60,78%) conţin mangan peste această limită, iar 4 probe conţin peste 75 mg Mn/kg.

Pentru plumb ne-am raportat la concentraţia maximă admisă pentru legumele uscate, de 3 mg Pb/kg legumă uscată. Plumbul a fost determinat peste această limită în toate probele analizate, un număr mare de probe conţinând peste 30 mg Pb/kg. Cantităţi mari fiind determinate în: *Chalciporus piperatus* (SV 3 - 237,40 mg/kg), *Clitopilus prunulus* (SV 2 - 109,28 mg/kg), *Ptychoverpa bohemica* (IS 5 - 92,87 mg/kg). Conform studiilor efectuate în Polonia sau de alte grupuri de cercetători din România, ciupercile au o capacitate ridicată de a acumula plumbul, metal prezent în cantitate mare în gazele de eşapament (2,5). Consumul ciupercilor cu un conţinut ridicat de plumb influenţează în mod negativ sănătatea consumatorilor, astfel directivele FAO/OMS recomandă ca pentru plumb, cantitatea maximă ingerată zilnic să nu depăşească 0,025 mg/kg corp (7).

În ceea ce priveşte localizarea geografică a probelor, pentru mangan cele mai contaminate probe au fost recoltate din Masivul Rarău-Valea Caselor (SV 1), Masivul Giumalău (SV 3), Pădurea Dobrovăţ-Bucium (IS 5), pentru nichel din Masivul Rarău-Valea Caselor (SV 1), Mironeasa (IS 2), Pădurea Dobrovăţ-Bucium (IS 5), iar pentru plumb din Masivul Rarău-Valea Caselor (SV 1), Pădurea Dobrovăţ-Bucium (IS 5).

Dintre probele analizate am considerat ca fiind cele mai contaminate cele care conţin valori mari pentru cel puţin două metale analizate. Astfel dintre ciupercile cu comestibilitate bună sunt puternic contaminate: *Kuehneromyces mutabilis* (SV1) - 29,65 mg Mn/kg, 70,84 mg Pb/kg şi *Morchella esculenta var. vulgaris* (SV1) - 7,24 mg Ni/kg, 41,13 mg Pb/kg. Dintre ciupercile cu comestibilitate bună *Boletus erythropus* (SV1) - 75,85 mg Mn/kg şi 1,69 mg Ni/kg, *Russula cyanoxantha* (IS 5) - 18,34 mg Mn/kg, 31,48 mg Pb/kg, *Amanita rubescens* (IS 2) - 3,41 mg Ni/kg, 31,56 mg Pb/kg. *Ptychoverpa bohemica* (IS 5) ciupercă cu comestibilitate mediocră, conţine 39,45 mg Mn/kg, 7,09 mg Ni/kg, 85,95 mg Pb/kg.

CONCLUZII

Analizând rezultatele obţinute apreciem că:

- probele de ciuperci conţin cantităţi mari de metale în pălărie comparativ cu piciorul,
- probele cu comestibilitate mediocră sunt cele mai contaminate,
- dintre metale, plumbul a fost determinat în cele mai mari cantităţi,
- ciupercile cu cantităţile cele mai mari de metale au fost recoltate din Masivul Rarău-Valea Caselor, Masivul Giumalău şi Pădurea Dobrovăţ Iaşi, zone cu un trafic rutier intens.

Pentru a reduce efectele negative ale consumului de ciuperci contaminate chimic se recomandă:

- recoltarea ciupercilor din zone cât mai îndepărtate de aglomerările urbane sau de zonele cu trafic rutier intens,
- la preparare, ciupercile să fi spălate foarte atent şi fierte pentru scurt timp, după care apa în care au fiert se aruncă. Metoda s- adovedit a fi foarte eficientă în reducerea conţinutului în metale grele.

Este necesară elaborarea unei legislaţii care să cuprindă limitele maxime admise pentru conţinutul în metale în ciupercile din flora spontană şi controlul riguros al comerţului cu ciuperci în pieţe.

Cercetările au fost efectuate în cadrul Grantului CNCSIS A1221.

BIBLIOGRAFIE

1. Blanusa M, Kucak A, Varnai VA, Saric MM. Uptake of cadmium, copper, iron, manganese, and zinc in mushrooms (Boletaceae) from Crotian forest soil. *JOAC Int* 2001 ; 84 (6) : 1964-1971.
2. Pop A, Pop A, Nicoară A. Heavy metals in three species of edible mushrooms, *Studia University Babes-Bolyai, Biologia* 1996 ; XLI (1-2) : 93-96.
3. Garcia MA, Alonso J, Fernandez MI, Melgar MJ. Lead content in edible wild mushrooms in northwest Spain as indicator of environmental contamination. *Arch Environ Contam Toxicology* 1998 ; 34 (4) : 330-335.
4. Melgar MJ, Alonso J. Perez-Lopez M, Garcia MA. Influence of some factors in toxicitz and accumulation of cadmium from edible macrofungi in northwest Spain. *J Environ Sci Health B* 1998 ; 33 (4) : 439-455.
5. Rudawska M, Leski T. Trace elements in fruiting bodies of ectomycorrhizal fungi growing in Scot pine (*Pinus sylvestris* L.) stnads in Poland. *Sci Total Environ* 2005, 339 (1-3) : 103-115.
6. Jorham L, Sundstrom B. Levels of some trace elements in edible fungi. *Z Lebensm Unters Forsch* 1995 ; 201 (4) : 311-316.
7. Kalaè P, Svoboda L, Havlièova B. Contents of detrimental metals, mercury, cadmium and lead in wild growing edible mushrooms - a review. *Energy Education Science and Technology* 2004 ; 13 (1) : 31-38.

NOUTĂŢI

EXISTENŢA CELULELOR DENDRITICE SANTINELĂ, CD11c+ ŞI INTERSTIŢIALE, F4/80+ ÎN PULPA DENTARĂ, DINAMICA ŞI PROPRIETĂŢILE LOR FUNCŢIONALE

Deşi cariile dentare şi pulpitele sunt cele mai frecvente infecţii bacteriene în sfera stomatologică, răspunsul imun împotriva stimulării bacteriene, declanşat la nivelul pulpei dentare, histo-arhitectonic înconjurată de ţesuturi dure, este puţin înţeles. În acest context, a fost investigat răspunsul imun iniţial în pulpa dentară de şoarece, după prepararea cuspizilor şi tratare cu acid. Utilizând, ca tehnică, imunohistochimie în imunofluorescenţă, în pulpa dentară intactă au fost identificate două populaţii celulare : CD11c+F4/80- şi, respectiv, CD11c-F4/80+. Prima populaţie s-a localizat la marginea pulpo-dentinară a pulpei centrale, imediat dedesubtul fisurii dentare. Cea de a doua populaţie, cu morfologie dendritică, s-a distribuit în zonele perivasculare ale pulpei centrale şi sub stratul sub-odontoblastic. După tratament, la aproximativ două ore, prima populaţie celulară, care exprimă constitutiv molecula CD205, migrează spre marginea pulpo-dentinară a zonei tratate. În paralel, unele celule din a doua populaţie migrează spre pulpa internă a zonei tratate, crescând în dimensiuni şi accentuându-şi expresia moleculei CD86. La 24 de ore de la tratament, celulele CD86 pozitive dispar complet din pulpă. Concomitent, celule puternic CD86 pozitive, exprimând nivele medii CD11c şi nivele crescute MHC-II şi F4/80, evaluate prin flowcitometrie, cresc semnificativ în limfoganglionii regionali, sugerând migrarea lor din pulpă. Aceste observaţii sunt considerate primele rezultate care demonstrează existenţa a cel puţin două tipuri de celule dendritice în pulpă, care par a avea distribuţie teritorială şi roluri diferite în răspunsul la stimuli externi, transmişi prin intermediul tubulilor dentinari : celule CD11c pozitive, cu rol de santinelă, şi celule F4/80 pozitive, interstiţiale (Zhang J, Kawashima N, Suda H, Nakano Y, Takano Y, Azuma M. The existence of CD11c+ sentinel and F4/80+ interstitial dendritic cells in dental pulp and their dynamics and functional properties. *Int Immunol* 2006 ; 18 (9) : 1375-1384).

Irina-Draga Căruntu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 3

FARMACIE **ARTICOLE ORIGINALE**

CANTITATEA DE SULFIŢI ÎN CIUPERCILE RECOLTATE DIN JUDEŢELE IAŞI ŞI SUCEAVA

Claudia Butnaru[1], Luminiţa Agoroaei[1], Cornelia Mircea[1], C. Tănase[2], V. Chinan[2], C. Bârsan[2], Elena Butnaru[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Farmacie
1 Disciplina de Toxicologie
Universitatea "Al.I. Cuza" Iaşi
Facultatea de Biologie
2 Disciplina de Micologie

THE AMOUNT OF SULPHITES IN WILD MUSHROOMS FROM IAŞI AND SUCEAVA DISTRICTS (Abstract) : As a part of a larger study regarding the contamination of mushrooms from Moldavia by chemical pollutants, we aimed at proposing sulphites determination in samples harvested from different zones from Iasi and Suceava districts, from April to September 2005. We analysed elements (gills, cap, stem) of 68 mushrooms (48 different species). The sulphites were extracted with water, and were determinated spectrophotometrically in the aqueous extract by West-Gaeke method. Results were expressed in µg SO_2/g dried product at 105°C. Higher levels of sulphites were found in *Clitopilus prunulus* (865.36-stem) and *Cantharelus cibarius* (444.49-cap) for very good edible mushrooms ; in *Chalciporus piperatus* (1016.13-stem) and *Pseudohydnum gelatinosum* (737.17-all mushroom) for mediocre edible mushrooms ; in *Panaeolus sphinctrinus* (490.11-stem) for toxic ones. In 34 samples (50.74%), the highest level of sulphites was noted mostly in the mushroom stem than in its cap. The mushrooms capacity of sulphite cumullation is very varied, and the results do not allow a correlation between the amount of sulphites found in stem and the one found in cap or gills.

Key words : SULPHITES, MUSHROOMS, CHEMICAL POLLUTANTS

În prezent, la nivelul planetei noastre există o problemă importantă privind contaminarea mediului (aer, apă, sol) cu diverse substanţe poluante. Creşterea producţiei industriale şi a circulaţiei rutiere, arderea combustibililor fosili, emisiile din industria chimică, folosirea abuzivă a pesticidelor conduc la un proces de alterare de-a lungul lanţurilor trofice ale naturii.

Dioxidul de sulf (SO_2) este un poluant major al atmosferei ; principalele surse din activităţi umane sunt : arderea cărbunelui, industria metalurgică neferoasă, industria siderurgică, industria hârtiei, rafinării petroliere. În atmosferă, SO_2 este implicat într-o serie de transformări, în urma cărora se formează în principal 4 compuşi : acidul sulfuros, acidul sulfuric, sulfiţi, sulfaţi. În prezenţa razelor ultraviolete, SO_2 se oxidează la trioxid de sulf (SO_3) care cu vapori de apă trece în acid sulfuric. Acidul sulfuric se acumulează în atmosferă ca aerosoli şi declanşează fenomenul „ploilor acide“, fenomen ce afectează serios plantele, ciupercile fiind una dintre speciile cele mai sensibile. La concentraţii foarte mici de SO_2 şi SO_3 unele specii de ciuperci pot dispare în totalitate (1).

Determinările noastre din perioada 2001-2002 pe ciupercile recoltate din Valea

Bistriţei, au arătat că ciupercile indiferent de gradul de comestibilitate au capacitatea de a acumula poluanţi chimici prezenţi în atmosferă şi sol: sulfiţi, azotiţi, metale grele (2,3).

La om SO_2 este toxic:

- sufocant şi iritant al aparatului respirator
- celular prin: acidoză metabolică, carenţă de vitamine B şi C, inhibarea enzimelor oxidative
- hematic, prin inducere de methemoglobinemie şi sulfhemoglobinemie
- imunosupresiv (1).

MATERIAL ŞI METODĂ

Au fost analizate 68 probe de ciuperci (48 specii): 21 (14 specii) cu comestibilitate foarte bună (FB), 8 (6 specii) cu comestibilitate bună (B), 2 (2 specii) cu comestibilitate cu prudenţă (P), 25 (16 specii) cu comestibilitate mediocră (M) şi 12 (10 specii) toxice (T). Probele de ciuperci au fost recoltate din diferite zone ale judeţelor Iaşi (Valea lui David, Bârnova, Mironeasa, Dobrovăţ, Grădina Botanică, Codrii Paşcanilor) şi Suceava (Valea Caselor-Rarău, Munţii Giumalău, Coşna, Grădiniţa, Poiana Stampei, Răchitişul Mare, Lucina), în perioada aprilie-septembrie 2005.

Cantitatea de sulfiţi s-a determinat spectrofotometric (λ = 548 nm) cu spectrofotometrul UV/VIS Jasco V550, prin metoda West-Gaeke, după o prealabilă extracţie cu apă (4,5). Rezultatele s-au determinat în µg SO_2/g produs uscat la 105°C.

Determinările s-au efectuat pe elemente morfologice (regiune himenială, pălărie şi picior) ale ciupercilor, în total 152 determinări: 1 probă *Pseudohydnum gelatinosum* (M) s-a analizat întreagă (la analiza statistică a fost exclusă); la 17 probe s-au făcut câte 3 determinări (lame, pălărie fără lame şi picior); la 50 de probe câte 2 determinări (pălărie şi picior).

Repartiţia probelor de ciuperci recoltate în cele două judeţe este reprezentată în tabelul I.

REZULTATE

Rezultatele studiului sunt prezentate în tabelul II (pentru cele 17 probe, la care s-au efectuat câte 3 determinări, s-a făcut media între valorile obţinute la lame şi pălărie).

Pentru probele de ciuperci analizate, cantitatea medie de sulfiţi a variat între 24,71 µg SO_2/g produs uscat la specia *Calocybe gambosa* (FB) recoltată din judeţul Iaşi şi 657,50 µg SO_2/g produs uscat la *Chalciporus piperatus* (M) din judeţul Suceava.

Valorile medii ale sulfiţilor din ciuperci sunt foarte variate (tabelul III).

DISCUŢII

Variaţia valorilor medii în funcţie de gradul de comestibilitate (fig. 1) arată că în ciupercile comestibile mediocre s-a determinat o cantitate mai mare de sulfiţi, faţă de cele comestibile FB. De asemenea se observă că în piciorul ciupercilor comestibile FB şi M cantitatea de sulfiţi este mai mare decât cea din pălărie, invers la ciupercile comestibile B şi cele T.

Pentru genurile de ciuperci, la care s-au analizat mai mult de două probe, valorile medii obţinute sunt mari pentru genul *Ptychoverpa* (M, 5 probe, Iaşi) şi *Cantharellus* (FB, 2 probe, Iaşi şi 2 probe, Suceava) (fig. 2).

Valorile medii ale sulfiţilor pentru probele analizate din judeţul Suceava sunt mai mari decât cele din judeţul Iaşi (fig. 3).

TABELUL I

Numărul probelor de ciuperci recoltate din judeţele Iaşi şi Suceava

Comestibilitatea ciupercilor	Iaşi	Suceava
foarte bună (FB)	6	15
bună (B)	4	4
cu precauţie (P)	1	1
mediocră (M)	16	9
toxică (T)	2	10
Total	29	39

TABELUL II

Cantitatea de sulfiţi în ciupercile recoltate din judeţele Iaşi şi Suceava (µg SO_2/g produs uscat la 105°C)

Nr. crt.	Comestibilitate	Specia	Judeţul	Lame	Pălărie fără lame	Pălărie	Picior	Media
1	B	*Pleurotus ostreatus var. pulmonarius* (păstrăvii de fag)	Iaşi			125,56	83,97	104,77
2	B	*Amanita strobiliformis*	Iaşi	149,42	169,78	159,60	32,60	96,10
3	T	*Amanita muscaria var. aureola* (buretele pestriţ)	Suceava	140,30	122,65	131,48	93,07	112,27
4	FB	*Calocybe gambosa* (buretele de mai)	Iaşi	0,00	7,74	3,87	45,54	24,71
5	FB	*Calocybe gambosa* (buretele de mai)	Iaşi	19,02	33,32	26,17	46,41	36,29
6	FB	*Russula virescens* (vineţica pestriţă)	Iaşi	138,11	82,80	110,46	125,75	118,10
7	FB	*Russula virescens* (vineţica pestriţă)	Iaşi	152,86	115,90	134,38	120,51	127,45
8	T	*Paxillus involutus* (bureţii porceşti)	Iaşi			92,66	151,08	121,87
9	M	*Xerula radicata*	Iaşi			40,81	49,25	45,03
10	M	*Pluteus cervinus* (ciuperca cerbilor)	Iaşi	1,73	94,81	48,27	92,69	70,48
11	T	*Amanita regalis*	Suceava			138,69	128,88	133,79
12	M	*Polyporus squamosus* (urechea nucului)	Iaşi			65,86	72,37	69,12
13	M	*Lactarius piperatus* (buretele iute)	Iaşi			116,54	97,38	106,96
14	T	*Amanita muscaria var. muscaria*	Suceava	28,05	234,20	131,13	180,67	155,90
15	B	*Amanita rubescens* (cuci)	Iaşi			185,70	67,04	126,37
16	T	*Amanita regalis*	Suceava	116,47	263,31	189,89	114,28	152,09
17	P	*Gyromitra esculenta* (zbârciogul gras)	Iaşi			200,03	140,15	170,09
18	T	*Amanita porphyria*	Suceava	122,84	312,96	217,90	149,51	183,71
19	T	*Russula emetica* (vineţica focului)	Suceava	277,22	263,08	270,15	143,23	206,69
20	B	*Boletus erythropus*	Suceava			184,01	101,67	142,84
21	M	*Xerula radicata*	Iaşi			149,25	87,21	118,23
22	T	*Entoloma vernum*	Suceava			192,92	382,40	287,66
23	FB	*Morchella esculenta var. vulgaris*	Suceava			137,17	177,15	157,16
24	M	*Russula aurata* (hulubiţa aurie)	Iaşi			128,64	133,58	131,11
25	M	*Lactarius deterrimus*	Suceava			218,88	90,36	154,62

26	M	*Leccinum griseum* (pitarca)	Iaşi	56,74	299,42	178,08	125,59	151,84
27	FB	*Kuehneromyces mutabilis*	Suceava			192,09	144,57	168,33
28	B	*Russula cyanoxantha* (hulubiţa)	Iaşi	216,59	172,15	194,37	131,38	162,88
29	B	*Boletus erythropus*	Suceava			194,30	163,07	178,69
30	FB	*Cantharellus cibarius* (bureţii galbeni)	Iaşi			178,56	172,94	175,75
31	M	*Collybia dryophila*	Suceava			150,11	238,89	194,50
32	M	*Leccinum griseum* (pitarca)	Iaşi			221,28	190,97	206,13
33	M	*Xerocomus chrysenteron* (hribul de muşchi)	Suceava			267,50	180,76	224,13
34	T	*Anellaria semiovata*	Suceava			273,56	302,18	287,87
35	M	*Pluteus cervinus* (ciuperca cerbilor)	Iaşi			170,18	305,46	237,82
36	M	*Megacollybia platyphylla*	Iaşi	235,55	347,39	291,47	196,56	244,02
37	FB	*Boletus appendiculatus*	Suceava			214,05	148,06	181,06
38	M	*Hydnum repandum* (flocoşel)	Suceava			295,71	264,48	280,10
39	M	*Xerocomus chrysenteron* (hribul de muşchi)	Iaşi			257,39	303,75	280,57
40	FB	*Morchella conica* (zbârciogul ţuguiat)	Suceava			155,32	238,38	196,85
41	M	*Ptychoverpa bohemica* (ciolan)	Iaşi			267,33	457,43	362,38
42	FB	*Boletus edulis*	Suceava			251,43	148,17	199,80
43	FB	*Morchella elata*	Suceava			218,09	277,61	247,85
44	FB	*Marasmius oreades* (bureţii de rouă)	Suceava			272,84	289,33	281,09
45	FB	*Macrolepiota procera* (pălăria şarpelui)	Suceava			232,29	344,31	288,30
46	FB	*Morchella esculenta var. umbrina* (ciuciuleţii)	Suceava			167,52	447,84	307,68
47	M	*Ptychoverpa bohemica* (ciolan)	Iaşi			267,33	457,43	362,38
48	B	*Amanita rubescens* (cuci, buretele roşu brobonat)	Suceava	215,67	250,22	232,95	253,60	243,27
49	T	*Amanita vaginata* (ciuperca fără inel)	Iaşi			370,79	287,25	329,02
50	FB	*Cantharellus cibarius var. pallidus*	Iaşi			360,64	291,57	326,11
51	FB	*Cantharellus cibarius* (bureţii galbeni)	Suceava			444,49	262,12	353,31
52	M	*Ptychoverpa bohemica* (ciolan)	Iaşi			616,26	148,51	382,39
53	M	*Ptychoverpa bohemica* (ciolan)	Iaşi			340,52	446,10	393,31
54	M	*Ptychoverpa bohemica* (ciolan)	Iaşi			192,20	842,53	517,37
55	M	*Chalciporus piperatus*	Suceava			298,86	1016,13	657,50
56	T	*Panaeolus sphinctrinus*	Suceava			431,57	490,11	460,84
57	M	*Pseudohydnum gelatinosum*	Suceava				737,17	737,17
58	B	*Rozites caperata* (scufiţa caprei)	Suceava			225,93	249,56	237,75
59	FB	*Cantharellus cibarius var. cibarius*	Suceava			304,88	378,39	341,64
60	M	*Sarcodon imbricatus* (barba ţapului)	Suceava			1061,42	91,55	576,49
61	FB	*Lactarius deliciosus* (pita lui Dumnezeu)	Suceava			134,90	169,80	152,35
62	FB	*Boletus edulis* (mănătârca pietroasă)	Suceava			188,37	95,70	142,04

Legendă: FB-comestibilitate foarte bună; B-comestibilitate bună, P-comestibilitate cu prudenţă; M-comestibilitate mediocră; T-specii toxice

TABELUL III

Valorile medii ale SO_2 în probele de ciuperci (µg SO_2/g produs uscat la 105°C)

Comestibilitate	Minima	Maxima
FB	24,70 *Calocybe gambosa* Iaşi	510,87 *Clitopilus prunulus* Suceava
B	96,10 *Amanita strobiliformis* Iaşi	243,27 *Amanita rubescens* Suceava
M	45,03 *Xerula radicata* Iaşi	657,49 *Chalciporus piperatus* Suceava
T	112, 27 *Amanita muscaria* Suceava	460,84 *Panaeolus sphinctrinus* Suceava

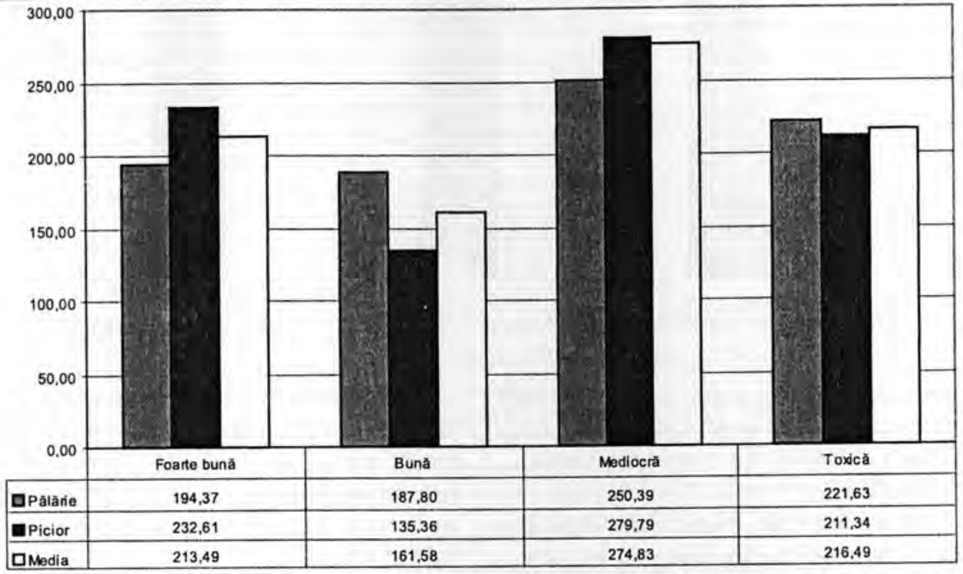


Fig. 1. Variaţia valorilor medii de sulfiţi în ciuperci, în funcţie de comestibilitate

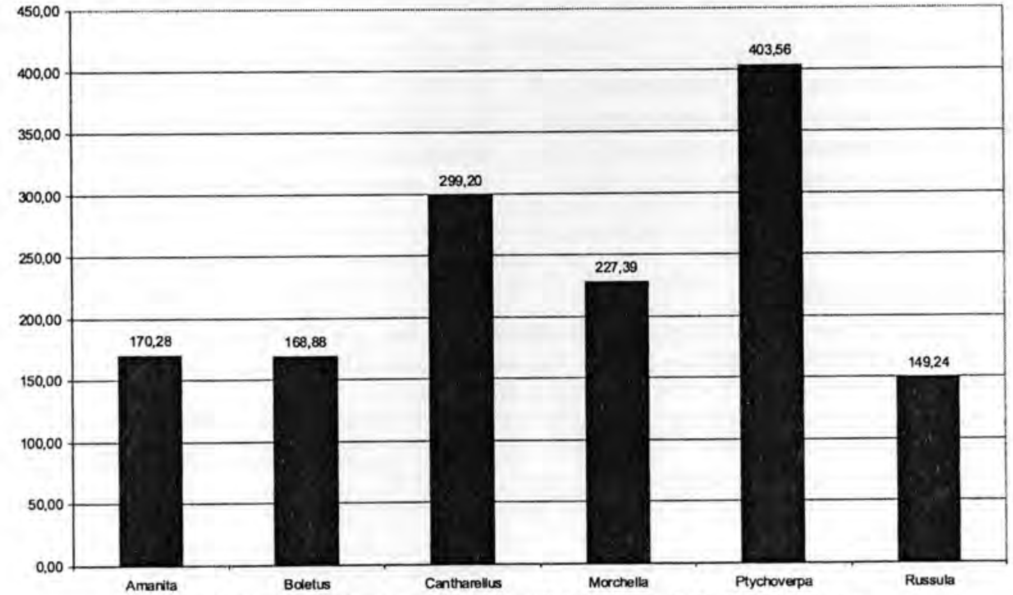


Fig. 2. Variaţia valorilor medii de sulfiţi în ciuperci, în funcţie de gen

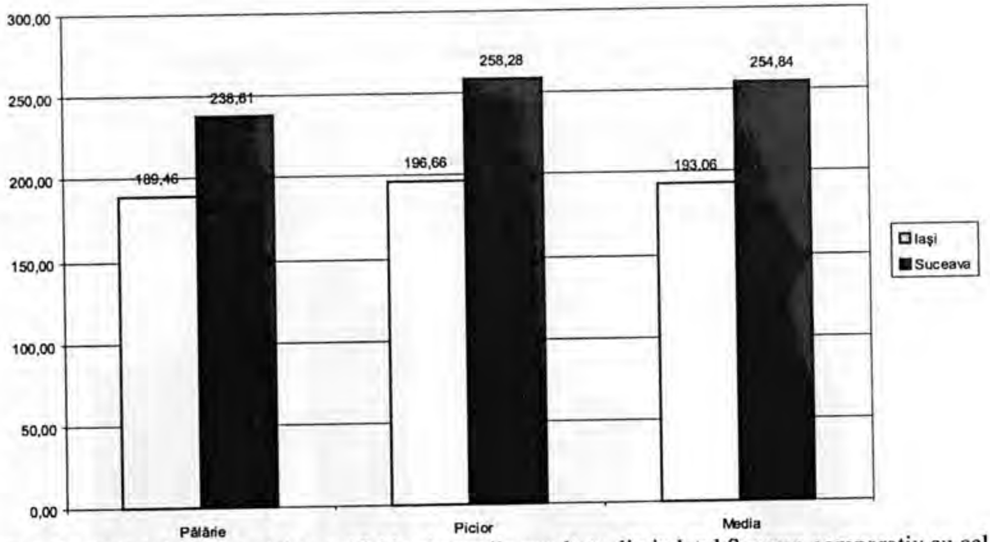


Fig. 3. Variaţia valorilor medii de sulfiţi în ciupercile recoltate din judeţul Suceava comparativ cu cele din judeţul Iaşi

Valorile obţinute arată o mare variabilitate, ceea ce nu ne-a permis corelaţii între cantitatea de sulfiţi din ciuperci şi momentul recoltării.

Pentru ciupercile comestibile legislaţia sanitară în vigoare din România nu prevede limite pentru poluanţii chimici, deci nici pentru sulfiţi. (5)

CONCLUZII

Rezultatele studiului demonstrează că ciupercile au capacitate de acumulare a sulfiţilor din elementele de mediu (sol, apă), dar această capacitate este foarte variată.

În 34 probe (50,74%) cantitatea cea mai mare de sulfiţi s-a înregistrat în picior. Cantitatea medie de sulfiţi în ciupercile din judeţul Suceava este de 1,32 ori mai mare decât cea determinată în ciupercile din judeţul Iaşi.

Rezultatele arată că în zonele limitrofe ale oraşelor din judeţele Iaşi şi Suceava există poluare cu SO_2. Cunoaşterea concentraţiilor de sulfiţi prezenţi în ciuperci este deosebit de utilă pentru evaluarea gradului de poluare a solului şi aerului atmosferic, elemente de mediu a căror calitate influenţează semnificativ sănătatea omului.

BIBLIOGRAFIE

1. Agoroaei L, Butnaru E. *Toxici gazoşi şi volatili*. Iaşi: Ed. „Gr. T. Popa", 2005.
2. Butnaru E, Mircea C, Butnaru C et al. Contaminarea cu metale toxice a ciupercilor din Valea Bistriţei. *Rev Med Chir Soc Med Nat* 2003; 107 (3, supl 1): 358-361.
3. Agoroaei L, Mircea C, Tănase C, Butnaru C, Butnaru E, Proca M. The Sulphite Content in Soil and Edible Mushrooms from Bistriţa Vallez. In: Pârvu M, Pop A editors. *Mycological Studies*. Cluj-Napoca: Ed. Presa Universitară Clujeană, 2004, 5-10.
4. Proca M, Butnaru E, Agoroaei L. *Lucrări practice de Toxicologie*. Iaşi: Centrul de Multiplicare UMF, 1996.
5. Cuciureanu R. *Chimia şi igiena mediului şi alimentaţiei*. Iaşi: Ed. Junimea, 2002.

VIAŢA S.M.N.

MANIFESTĂRI ŞTIINŢIFICE 2005

LUNA IULIE

1. SECŢIA ŞTIINŢE FIZIOLOGICE (1 iulie)

a) Sistemul renină-angiotensină (referat)

2. SECŢIA FARMACOLOGIE TERAPEUTICĂ ŞI TOXICOLOGIE CLINICĂ (6 iulie)

a) Chimioterapia în faţa provocărilor Medicinei Contemporane. Al XXIV-lea Congres al International Chemotherapy Society - Manila iunie 2005

b) Rolul manganului în organismul uman şi animal (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. B. Stoica

3. SECŢIA MEDICINA INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (11 iulie)

a) Modificări ale complianţei arteriale la copii cu insuficienţă renală cronică aflaţi în programul de supleere renală. Prof. Dr. A. Covic, Prof. Dr. O. Brumaru, Dr. Cristina Gavrilovici, Dr. Nicoleta Mardare, Şef lucr. Dr. O. Prisada, Şef lucr. Dr. Mihaela Munteanu, Dr. D. Goldsmith

b) Vărsăturile recurente la un copil cu insuficienţă renală terminală - prezentare de caz. Şef lucr. Dr. Mihaela Munteanu, Prof. Dr. O. Brumaru

c) Prezentare de carte. *Curs de semiologie şi patologie medicală. Hematologie*. Prof. Dr. Rodica Ghiuru, Şef lucr. Dr. Cristina Maria Gavrilescu, Dr. Crenguţa Paraschiv

d) Locul Tiotropium în terapia BPOC. Dr. Anca Badea - reprezentant medical firma Glaxo

4. SECŢIA FARMACOLOGIE, TERAPEUTICĂ ŞI TOXICOLOGIE (19 iulie)

a) Noutăţi în terapia antifunică. Prof. Dr. M. Nechifor

b) Tehnici şi metode experimentale pentru studiul unor antagonişti peptidoleucotrienici. Dr. Magda Cuciureanu

5. SECŢIA GERIATRIE-GERONTOLOGIE (iulie)

a) Tratamentul cu Prestarium în protecţia cardiovasculară a pacienţilor hipertensivi. Prof. Dr. Rodica Ghiuru

b) Tahicardia paroxistică ventriculară. Şef lucr. Dr. Elena Strobescu

LUNA SEPTEMBRIE

1. SECŢIA NEUROCHIRURGIE (20 septembrie)

a) Meningiomul; aspecte anatomopatologice. Dr. M. Habib

2. SECŢIA NEUROLOGIE STOMATOLOGICĂ (22 septembrie)

a) Aspecte ale distrofiilor musculare progresive în patologia neurologică. Dr. Carmen Nicoleta Filip, Prof. Dr. L. Pendefunda

b) Contribuţii şi limite ale Tomografului Computerizat în dezvoltarea tumorilor faciale. Dr. Daniela Dumitrescu, Dr. Zoia Stoica, Dr. Cornelia Zaharia, Dr. Cristiana Iulia Dumitrescu

c) Distrofia miotonică Steinert - modificări endocrine. Prof. Dr. L. Pendefunda, Dr. Carolina Ciubara

3. SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (28 septembrie)

a) Starea de nutriţie la pacienţii cu insuficienţă renală cronică şi dializă - metode de evaluare. Dr. L. Segal

b) Surse cardiace de Stroke embolic. Dr. Sanda Irina Pătrăşcanu, Dr. Rodica Waszkiewicz

c) Cefozon - puterea generaţiei a III-a cu preţ de generaţia I. Dr. S. Apetrei, Dr. Marilena Dăscălescu - Compania EIPICO

4. SECŢIA PNEUMOLOGIE (29 septembrie - 1 octombrie)

a) A-III-a Conferinţă Internaţională de Pneumologie „INSPIR 2005", Gura Humorului, Suceava

5. SECŢIA PSIHIATRIE (septembrie)

a) Impactul terapiei actuale în deficitul cognitiv şi funcţionalităţii globale. Prof. Dr. P. Boişteanu, Dr. Sînziana Veronica Loiso

b) Conceptul bio-psiho-social în psihiatrie. Prof. Dr. V. Chiriţă

c) Tendinţe şi perspective ale managementului sanitar. Prof. Dr. P. Boişteanu

d) Impactul utilizării calculatorului la copii şi adolescenţi. Dr. Gabriela Chelea, Prof. Dr. Roxana Chiriţă

6. SECŢIA GERIATRIE-GERONTOLOGIE (septembrie)

a) Efecte adverse ale antioxidanţilor naturali şi sintetici. Conf. Dr. Maria Stătescu

b) Accidentele vasculare cerebrale la persoanele vârstnice. Şef lucr. Dr. Elena Strobescu

c) Depresia vârstnicilor. Dr. Crenguţa Paraschiv

LUNA OCTOMBRIE

1. SECŢIA AUDIOLOGIE ŞI OTONEUROLOGIE (7 octombrie)

a) Simpozion: "Actualităţi în diagnosticul, tratamentul şi recuperarea surdităţii la copil"

2. SECŢIA PEDIATRIE (13 octombrie)

a) Wheezing recurent. Clinica I Pediatrie

b) Particularităţi evolutive într-un caz de sindrom nefrotic. Clinica a IV-a Pediatrie

3. SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (20 octombrie)

a) Interesarea macrovasculară în diabetul zaharat corelată cu interesarea microvasculară – aspecte epidemiologice (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Luminiţa Tărăboanţă

b) Cordul pulmonar acut (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Profira Ifrim

c) Hipertensiunea arterială – aspecte epidemiologice, psihosomatice şi terapeutice (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Angela Dumitrescu

d) Importanţa unei medicaţii generice de calitate. Dr. Alina Mircea – reprezentant medical Compania Terapia

4. SECŢIA MORFOLOGIE (20 octombrie)

a) Implicarea imunohistochimiei în diagnosticul tumorilor maligne gastrice (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Luminiţa Ivan

b) Leziuni nodulare hepatice (prezentare de caz). Prof. Dr. Maria Sultana Mihailovici

5. SECŢIA PEDIATRIE (20 octombrie)

a) Tumora de perete toracic – probleme anatomo-patologice. Laborator Anatomie patologică

b) Geamăn parazit ischiopag. Clinica a II-a Chirurgie-Ortopedie

6. SECŢIA NEUROLOGIE STOMATOLOGICĂ (20 octombrie)

a) Diagnosticul diferenţial al demenţelor vasculare – encefalopatia Hashimoto. Dr. D. Naconecinii

b) Miopatiile miotice multisistemice – modificarea dentiţiei şi tubului digestiv. Dr. Liliana Cucoş, Prof. Dr. L. Pendefunda

7. SECŢIA MORFOLOGIE (21 octombrie)

a) Corelaţii citohistologice în leziunile nodulare ale glandei tiroide (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Delia Gabriela Ciobanu Apostol

8. SECŢIA RADIOLOGIE (26 octombrie)

a) Rolul examenului CT în urmărirea postterapeutică a cancerului ovarian. Dr. Dana Horobeţ, Dr. Corina Ursulescu, Dr. Liliana Moisii, Dr. M. Grigoraş, Dr. D. Negru

b) Leziunile de la nivelul cisternei unghiului ponto-cerebelos. Dr. Cosmina Nedelcu

9. SECŢIA NEUROLOGIE (26-29 octombrie)

a) Al IX-lea Simpozion de Neurologie Iaşi – Chişinău: "Manifestări neurologice în bolile generale"

10. SECŢIA FARMACIE (27 octombrie)

a) Influenţa apei potabile şi a compoziţiei fizico-chimice a acesteia asupra organismului (referat în cadrul tezei de doctorat). Farm. Diana Elena Diaconu

b) Metode analitice de determinare a nitraţilor şi nitriţilor (referat în cadrul tezei de doctorat). Farm. Ecaterina Niţuc

11. SECŢIA PEDIATRIE (27 octombrie)

a) PTI forma severă refractară la terapia medicamentoasă. Clinica a IV-a Pediatrie

b) Tetralogie Fallot. Clinica I Pediatrie

12. SECŢIA MEDICINĂ PREVENTIVĂ (28 octombrie)

a) Analiză teză de doctorat. Dr. Lidia Melinte

b) Unele evaluări clinico-epidemiologice retrospective privind accidentul vascular cerebral. Observaţii pe un lot de 370 pacienţi. Dr. Alina Manole, Dr. Diana Hodorog, Dr. Mădălina Macovei

c) Aspecte actuale privind Retrovirusurile şi implicarea lor în patologia copilului. Dr. Mihaela Trifan, Dr. Alina Manole

13. SECŢIA BOLI INFECŢIOASE, MICROBIOLOGIE, PARAZITOLOGIE (28 octombrie)

a) Cercetări privind diagnosticul de laborator şi iniţierea terapiei etiotrope în infecţiile levurice (teză de doctorat). Dr. M.C. Mareş

b) Meningita pneumococică în ultimii 5 ani. Dr. Carmen Manciuc, Dr. Carmen Dorobăţ, Dr. Cătălina Luca, Prof. Dr. Doina Mihalache

14. SECŢIA BIOLOGIE CELULARĂ ŞI MOLECULARĂ (29 octombrie)

a) Al V-lea Simpozion Naţional de Biomateriale: "Biomateriale şi aplicaţii medico-chirurgicale"

15. SECŢIA PSIHIATRIE (octombrie)

a) Optimizarea tratamentului în depresii rezistente. Prof. Dr. V.Chiriţă, Dr. A. Cantemir

b) Date epidemiologice de referinţă ale fenomenului suicidar. Prof. Dr. V. Chiriţă, Dr. Lavinia Duică

c) Un centru de psihiatrie la Iaşi. Prof. Dr. C. Romanescu, Prof. Dr. V. Chiriţă

d) Congres Naţional de Psihiatrie: „Orientări actuale în psihiatrie" Iaşi 5-8 octombrie

16. SECŢIA FARMACOLOGIE-ALGEZIOLOGIE (octombrie)

a) Săptămâna Europeană de Luptă împotriva Durerii. Masă rotundă: „Durerea la vârstnici"

17. SECŢIA ŞTIINŢE FIZIOLOGICE (octombrie)

a) Caracterizarea internalizării receptorilor AT la nivelul celulelor BAF_3 (referat de lucru). Dr. B. Gurzu

b) Efecte rapide non-genomice ale aldesteronului la nivel vascular uman (referat de lucru). Şef lucr. Dr. W. Bild

c) Rolul distinct relaxant şi hiperpolarizant al joncţiunilor gap şi al apei oxigenate independente de oxidul nitric la nivelul arterelor de iepure. Şef lucr. Dr. Lăcrămioara Şerban

18. SECŢIA GERIATRIE-GERONTOLOGIE (octombrie)

a) Vârstnicul în faţa durerii – suferinţei. Prof. Dr. J. Hurjui

b) Medicina paleativă geriatrică în Romania şi calitatea vieţii vârstnicului. Prof. Dr. Rodica Ghiuru

c) Evoluţia şi prevenţia factorilor de risc cardiovascular în geriatrie. Şef lucr. Dr. Cristina Gavrilescu

LUNA NOIEMBRIE

1. SECŢIA PEDIATRIE (3-5 noiembrie)

a) Conferinţa Naţională de Pediatrie

2. SECŢIA PEDIATRIE (10 noiembrie)

a) Tumora cardiacă benignă. Clinica I Pediatrie:

b) Probleme de diagnostic în plexalgia recurentă. Clinica a III-a Pediatrie

3. SECŢIA PNEUMOLOGIE (11-12 noiembrie)

a) Conferinţa Internaţională de Medicina Somnului - cu participare internaţională

4. SECŢIA NEUROLOGIE STOMATOLOGICĂ (17 noiembrie)

a) Sindromul picioarelor neliniştite, clinică şi tratament. Dr. Liliana Cucoş, Prof. Dr. L. Pendefunda

b) Miopatiile miotonice multisistemice – manifestări oftalmologice. Prof. Dr. D. Costin, Prof. Dr. L. Pendefunda

c) Aspecte ale utilizării îndelungate a calculatorului la copii şi adolescenţi. Dr. Gabriela Chele, Prof. Dr. Roxana Chiriţă, Dr. Andreea Silviana Szalontay

5. SECŢIA PEDIATRIE (17 noiembrie)

a) Sdr. Kassabach Meritt. Secţia Oncologie Clinica a IV-a Pediatrie, Clinica a II-a Chirurgie, Secţia ATI Chirurgie

6.SECŢIA DERMATOLOGIE (21 noiembrie)

a) Aspecte etiopatogenice şi clinice în carcinomul scuamocelular cutanat (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Ioana Iosep

b) Tabloul clinic şi paraclinic al infecţiilor cutanate bacteriene (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. D. Văţă

7. SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (21 noiembrie)

a) Apneea de somn – diagnostic. Dr. Sînziana Lovin

b) Aspecte particulare în sindromul nefrotic la copil. Dr. Florentina Cucer, Dr. Codruţa Haliţchi

c) Nostalgia unităţii. Prof. Dr. Ecaterina Hanganu

d) Sargenor şi astenia. Dr. Cr. Crudu – reprezentant medical Compania Sodimed

8. SECŢIA CHIRURGIE (24 noiembrie)

a) Hidatidoza peritoneală multiplă. Prof. Dr. E. Târcoveanu, Dr. C. Lupaşcu, Dr. Felicia Crumpei, Dr. N. Vlad, Dr. Raluca Anton, Dr. R. Moldovanu

b) Cancere primare metacrone la nivelul stomacului şi colonului. Dr. Cătălina Pricop, Dr. L. Lefter, Dr. V. Scripcariu, Prof. Dr. Cr. Dragomir, Dr. Daniela Buleu, Dr. M. Danciu

c) Plămân distrus bronşiectatic postaspiraţie de corp străin. Dr. C. Mitrofan, Dr. M. Bosânceanu, Dr. C.E. Danciu, Dr. I. Jitaru, Dr. R. Moldovanu, Dr. S. Bolog

9. SECŢIA PEDIATRIE (24 noiembrie)

a) Valvulopatie operată. Clinica I Pediatrie:

b) Glicogenoza tip I. Clinica a II-a Pediatrie:

10. SECŢIA NEUROCHIRURGIE (25 noiembrie)

a) Elemente de diagnostic clinic şi paraclinic în meningioame. Dr. M. Habib

b) Căile de abord chirurgical al etajului anterior al bazei craniului. Dr. N. Dobrin

c) Monitorizarea chirurgicală a a traumatismelor craniene grave. Dr. A. Iordache

11. SECŢIA MEDICINĂ PREVENTIVĂ (25 noiembrie)

a) Educaţia sanitară în utilizarea contraceptivelor (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Zina Popa

b) Comunicarea managerială. Conf. Dr. Odetta Duma

c) Există dovezi ştiinţifice privind suplimentele dietetice naturiste ? Dr. D. Laba

d) Contribuţii la cunoaşterea aspectelor epidemiologice, clinice şi de laborator a consumului excesiv de alcool, în patologia cardiovasculară (aprobare susţinere teză de doctorat). Dr. Lavinia Pavel

12. SECŢIA BOLI INFECŢIOASE, MICROBIOLOGIE, PARAZITOLOGIE (25 noiembrie)

a) Sepsisul la imunodeprimaţi. Dr. Egidia Miftode, Dr. Daniela Leca

b) Afectarea pleuro-pulmonară în sepsis - studiu pe 240 cazuri. Dr. Daniela Leca, Dr. Luminiţa Sabadas, Dr. Egidia Miftode, Dr. Cătălina Luca, Dr. Carmen Dorobăţ, Prof. Dr. V. Luca

13. SECŢIA GASTROENTEROLOGIE (noiembrie)

a) Rolul ecografiei în stadializarea cancerului rectal (referat general în cadrul tezei de doctorat). Dr. R. Constantinescu

14. SECŢIA PSIHIATRIE (noiembrie)

a) Alcoolismul ca problemă socio-culturală. Prof. Dr. V. Chiriţă, Dr. Gabriela Florea

b) Conceptul de demenţă – perspective istorice. Prof. Dr. P. Boişteanu, Dr. Oana Cristina Creţu

c) Reabilitarea şi strategii terapeutice în schizofrenie. Prof. Dr. P. Boişteanu, Dr. Fl. Lunguleac

d) Nursingul în psihiatrie. Prof. Dr. V. Chiriţă, Prof. Dr. Roxana Chiriţă, Dr. Marinela Faifăr

15. SECŢIA ŞTIINŢE FIZIOLOGICE (noiembrie)

a) Fiziopatologia afecţiunilor inflamatorii ale urechii medii (referat în cadrul doctoratului). Dr. M. Apreutese

b) Importanţa influxului de calciu prin canale de tip L pentru efectul agenţilor vasoconstrictori în vasele ombilicale umane. Dr. S. Slătineanu, Dr. Cristina Oprişa, Dr. N.S. Şerban

c) Rolul sistemului renină angiotensină în reglarea tonusului vascular. Prof. Dr. Gh. Petrescu, Dr. B. Gurzu, Prof. Dr. M. Costuleanu

d) Efectul inhibitor al apelinului asupra contracţiei induse de angiotensina II în vena portă de şobolan vascular. Dr. B. Gurzu, Prof. Dr. Simona Slătineanu, Dr. Irina Dumitriu, Dr. M.B. Gurzu, Prof. Dr. M. Costuleanu, Prof. Dr. Gh. Petrescu

e) Efectele apelinului şi a angiotensinei II asupra contracţiei induse de acetilcolină în bronhia de şobolan. Dr. Irina Dumitriu, Dr. B. Gurzu, Prof. Dr. M. Costuleanu, Prof. Dr. Gh.Petrescu

16. SECŢIA GERIATRIE-GERONTOLOGIE (noiembrie)

a) Urgenţele neurologice la vârstnici. Şef lucr. Dr. Cristina Gavrilescu

b) Modificări fiziologice asociate procesului de îmbătrânire. Şef lucr. Dr. Irina Ieşanu

c) Urgenţele respiratorii la vârstnici. Şef lucr. Dr. Irina Cotea

d) Ateroscleroza - proces progresiv. Prof. Dr. Rodica Ghiuru

LUNA DECEMBRIE

1. SECŢIA PNEUMOLOGIE (5 decembrie)

a) Recuperarea preoperatorie în cancerul bronhopulmonar. Dr. C. Lovin

b) Recuperarea respiratorie în disfuncţia ventilatorie restrictivă. Dr. Sînziana Lovin

c) Tratamentul recuperator în afecţiunile respiratorii cronice obstructive. Conf. Dr. Paraschiva Postolache

d) Tratamentul recuperator în disfuncţia ventilatorie mixtă. Dr. Clementina Cojocaru

e) Recuperarea bolnavilor cu disfuncţie ventilatorie mixtă. Aspecte practice. Kinetoterapeut Mariana Rotariu

2. SECŢIA NEUROLOGIE STOMATOLOGICĂ (8 decembrie)

a) Particularităţi ale asistenţei clinice şi ambulatorii a pacienţilor cu demenţă Alzheimer. Dr. Andreea Silvana Szalontay, Prof. Dr. Roxana Chiriţă, Prof. Dr. V. Chiriţă, Dr. Gabriela Chele

b) Monitorizarea presiunii intracraniene în traumatismele cranio-cerebrale grave. Dr. Ş.M. Iencean

c) Reevaluarea periodică a tratamentului antiepileptic consecutiv apariţiei efectelor secundare. Dr. Oana Despina, Prof. Dr. L. Pendefunda

3. SECŢIA PSIHIATRIE (decembrie)

a) Vulnerabilitatea în psihiatrie. Prof. Dr. V. Chiriţă, Prof. Dr. P. Boişteanu

b) Aspecte transculturale în psihiatrie. Prof. Dr. Roxana Chiriţă

c) Tratamentul modern al schizofreniilor. Dr. R.P. Dobrin

4. SECŢIA MORFOLOGIE NORMALĂ ŞI PATOLOGICĂ (15 decembrie)

a) Evaluarea morfologică a eficienţei terapiei şi noi direcţii de studiu în bloc (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Elena Doina Murărescu

b) Sarcomul cardiac pleomorf nediferenţiat - prezentare de caz. Conf. Dr. Doina Butcovan

5. SECŢIA BOLI INFECŢIOASE, MICROBIOLOGIE, PARAZITOLOGIE (16 decembrie)

a) Interdependenţa dintre monitorizarea viro-imunologică în infecţia HIV şi tratamentul antiretroviral. (referat general) Dr. D. Florea

b) Etiopatogenia infecţiilor respiratorii acute. Dr. E. Năstase

c) Meningita stafilococică nosocomială. Studiu pe 17 cazuri. Dr. Daniela Leca, Dr. Egidia Miftode, Prof. Dr. V. Luca, Dr. Ioana Filip, dr. Luminiţa Sabadas, Dr. Cristina Petrovici

6. SECŢIA NEUROCHIRURGIE (16 decembrie)

a) Tehnici de neuroinvestigaţii şio stereotoxie. Dr. M. Ivanov

b) Anatomia circulaţiei anterioare cerebrale. Dr. A. Chiriac

7. SECŢIA ŞTIINŢE FIZIOLOGICE (decembrie)

a) Implicaţiile pompei reticulare de calciu privind efectul tensiunii de repaos asupra răspunsului contractil în muşchiul neted vascular. Dr. D.N. Şerban, Dr. Ionela Lăcrămioara Şerban, Prof. Dr. Gh. Petrescu

b) Efectul relaxant direct al estradiolului asupra muşchiului neted arterial se bazează pe inhibarea canalelor de calciu de tip L. Dr. Ionela Lăcrămioara Şerban, Dr. D.N. Şerban, Dr. Cristina Oprişa, Prof. Dr. Gh. Petrescu

c) Efecte rapide, non-genomice, ale aldosteronului în artere de conducere şi de rezistenţă. Dr. W. Bild, Dr. Ionela Lăcrămioara Şerban, Dr. D.N. Şerban, Prof. Dr. I. Haulică

d) Influenţa suplimentării cu mangan a dietei asupra reactivităţii vasculare la şobolanul sănătos şi cu diabet experimental. Dr. D.N. Şerban, Dr. Ionela Lăcrămioara Şerban, Dr. B. Stoica, Prof. Dr. M. Nechifor

e) Influenţa suplimentării cu mangan a dietei asupra capacităţii antioxidante la şobolanul sănătos şi cu diabet experimental. Dr. B. Stoica, Dr. D.N. Şerban, Prof. Dr. M. Nechifor

f) Reţeaua de semnalizare implicată în hiperpolarizarea mediată a endoteliului. Dr. Anca Ioana Creţu, Dr. Simona Volovăţ, Dr. Corina Gaşpar, Dr. Ionela Lăcrămioara Şerban

g) Canale de calciu operate de rezerve în contextul funcţional al vasoconstricţiei. Dr. Maria Taraşi, Dr. T. Buţureanu, Dr. D.N. Şerban

h) Interacţiuni între peptidele angiotensinice şi acetilcolină la nivelul bronşiei izolate de şobolan. Dr. Irina Dumitriu, Dr. B. Gurzu, Prof. Dr. Simona Slătineanu, Prof. Dr. M. Costuleanu, Prof. Dr. Gh. Petrescu

i) Interacţiuni între angiotensina II şi liganzi ai receptorilor orfani la nivelul venei porte de şobolan. Dr. B. Gurzu, Prof. Dr. M. Costuleanu, Dr. B. Petrescu, Prof. Dr. Simona Slătineanu, Dr. Irina Dumitriu, Prof. Dr. Gh. Petrescu

8. SECŢIA NEUROLOGIE (decembrie)

a) Actualităţi în diagnosticul, terapia şi tratamentul bolilor cerebrovasculare

9. SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (15 decembrie)

a) Diagnosticul macroangiopatiei diabetice prin metode invazive şi neinvazive. Dr. Luminiţa Tărăboanţă

b) Omul - lumină. Conf. Dr. Ecaterina Hanganu

c) Osseor – un nou pas în tratamentul osteoporozei, o abordare fiziologică. Dr. Ana Daniela Adumitrăchioaiei – reprezentant medical Compania Servier

10. SECŢIA GERIATRIE-GERONTOLOGIE (decembrie)

a) Complicaţiile cerebrale în sindromul febril la vârstnicii cu insuficienţă aortică degenerativă. Conf. Dr. Maria Stătescu

b) Studiul tratamentului cu beta-blocante în insuficienţa cardiacă la vărstnici. Prof. Dr. Rodica Ghiuru

c) Particularităţi în evaluarea clinică a pacientului varstnic. Şef lucr. Dr. Irina Eşanu

d) Beneficiul monitorizării HOLTER-ECG în depistarea tulburărilor de ritm paroxistic. Dr. D. Munteanu

11. SECŢIA GASTROENTEROLOGIE (decembrie)

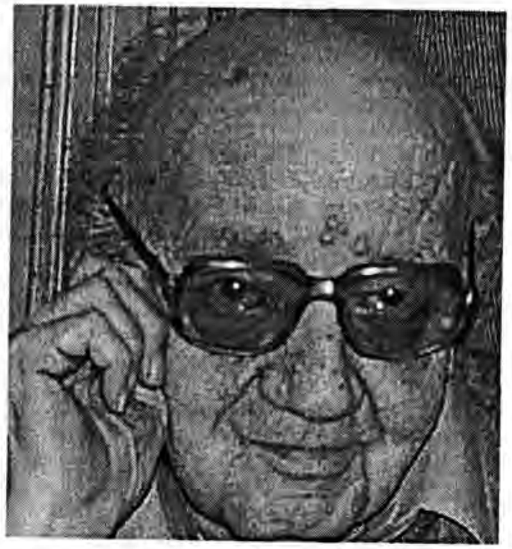
a) Patologia asociată corpilor străini esofagieni (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Cătălina Mihai

b) Funcţia motorii gastro-duodenală normal şi patologic (referat în cadrul tezei de doctorat) Dr. C. Sfarţi

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 2

IN MEMORIAM

PROF. UNIV. DR.
ION PETROVANU
(23 iulie 1927 - 9 martie 2006)



A plecat, pe neştiute, un mare om

Universitar şi om de cultură, în tradiţia şi spiritul prof. Gr.T. Popa şi prof. I. Iancu.

Născut la 23 iulie 1927 la Iaşi, urmează aici şcoala primară. Se mută cu familia la Cernăuţi, unde rămâne orfan de mamă la 6 ani. Este elev la Liceul "Aron Pumnul" până în clasa a X-a. Este riguros educat de către bunică, institutoare, şi intr-un mediu liceal bucovinean de veche tradiţie. Refugiat la Slatina, după ocuparea Bucovinei, reuşeşte să promoveze ultimele două clase de liceu într-un an, la Liceul din Slatina, şi susţine bacalaureatul la Colegiul National "Sf. Sava" din Bucureşti, în 1945.

Student la Facultatea de Medicină între 1945-1951, absolvent al Facultăţii de Medicină din Iaşi în 1951, a urmat în paralel studii de muzică la Conservator.

Cadru didactic eminent la Catedra de Anatomie a Universităţii de Medicină din Iaşi, începând din 1948, cu o personalitate complexă - strălucitoare dar discretă, de mare ţinută etică, culturală şi profesională. Nu face concesii şi este oficial ignorat. Parcurge cu greu, în contextul epocii, treptele ierarhiei didactice, până la şef de lucrări.

Între 1990-1993 este profesor, şeful catedrei de anatomie din 1990. În această scurtă perioadă, şcoala de anatomie ieşeana tinde să-şi recapete prestigiul. A fost susţinătorul conceptului de anatomie funcţională, în întreaga sa activitate de anatomist şi neuroanatomist; ultimele sale lucrări în acest spirit sunt "*Tratatul de Neuroanatomie Clinică*" în doua volume - vol. I "*Neuroanatomie clinică*" şi vol. II "*Emisferele cerebrale - sisteme informaţionale*".

A propus în 1992 ca Universitatea de Medicină din Iaşi să se numească "Gr.T. Popa".

A fost scos la pensie în anul 1993.

S-a stins brusc din viaţă în 9 martie 2006.

Viaţa omului, care s-a petrecut în convulsiile şi răsturnarea a trei lumi, a fost profund marcată de acestea. Evoluţia sinuoasă a vremurilor i-a marcat destinul exterior, pentru că măreţia lui interioară a rămas firesc aceeaşi, egală cu ea însăşi. Şi mai tulburător, dacă mesajul său era destinat păstrării şi perpetuării valorilor eterne, semnalele vremurilor erau potrivnice şi omului şi mesajului său.

Dacă în vremuri normale şi stabile, de prezenţa acestui formator de geniu ar fi beneficiat generaţii întregi, pe o întindere mare în spaţiu şi timp, în epoca tulbure şi echivocă în care a trăit, doar prea puţini au putut primi tiparul lui benefic. Destinat de înzestrarea lui să devină un mare profesor în Institutul de Anatomie, unde strălucise marele Gr.T. Popa, vremurile furtunoase l-au aruncat într-un institut condus de pe baze de valoare contrară.

Şi-a petrecut majoritatea vieţii de formator între cărţi, la tabla de şah, discret şi cu prea puţini studenţi şi discipoli. Trăind în acele timpuri, a cultivat şi şi-a făcut o a doua natură, ca nimeni altul, din arta resemnării creative. Judecata şi firea lui nu l-au lăsat să facă compromisuri. Acolo unde pentru fiecare devenise o banală rutină, el a acceptat cu greu, la presiunea celor apropiaţi şi împotriva lui însuşi, să intre în PCR spre vârsta de 60 de ani, pentru ca să poată ocupa poziţia de întârziat conferenţiar la Facultatea pentru care trăia. A suferit pentru acesta târzie concesie forţată şi şi-a reproşat-o mereu.

Când scoarţa grea a imposturii părea a fi căzut, în elanul de după 1989, a primit, pentru scurt timp, ceea ce i se mai putea restitui şi a devenit profesor şi membru în Senatul universităţii. Dar torentul vremurilor, învârtejind oameni şi lucruri, a început să curgă în jurul lui într-o direcţie pe care el nu o accepta şi pe care a presimţit-o catastrofică. A considerat că singur nu se poate opune şi că nici n-ar fi, de fapt, posibil. S-a retras, cu al doilea şi ultimul val de resemnare.

A iubit cu pasiune misiunea lui de formator de tineri intelectuali.

Modelul lui propagat de gândire, de simţire şi de viaţă era dincolo de compromisuri şi aproximaţii. Nu făcea, nu gândea, nu simţea nimic repede, superficial sau aproximativ. Aprofunda tot, acumula volume imense de date, folosea o logică fără cusur şi decidea definitiv şi implacabil. Iubea doar după ce cunoştea foarte bine. Şi cunoştea foarte bine tot ceea ce dorea sau trebuia să cunoască. Şi încerca să transmită aceasta mare seriozitate.

Aceea care a fost cea mai accesibilă celor pe care i-a îndrumat, a fost în mod firesc formaţia de specialitate. A fost un mare şi dedicat anatomist, embriolog şi neuroanatomist; exigent până la pedanterie şi neînduplecat în ceea ce priveşte locul studiului anatomiei în formaţia unui medic. În mintea lui, influenţa formativă pe care studiul serios şi conştiincios al anatomiei făpturii omeneşti o avea asupra intelectului unui tânăr medic în devenire, depăşea cu mult rolul de acumulare de date necesare desfăşurării unei profesii. Considera aceasta ca pe o matriţă formatoare, ca pe influenţa necesară a expresiei limbajului perfecţiunii creaţiei, pe care nu îl poţi deprinde decât după o muncă asiduă de acumulare şi cunoaştere.

Stilul lui de educaţtie nu era imperativ, ci blând şi calm. Arăta, făcea demonstraţia şi lăsa divina matriţă să lucreze în sufletul celuilalt. Şi acela marcat cu adevărat revenea la el sau pleca, dar nu-l mai uita niciodată şi continua să crească floarea rară sădită de el. Pentru că nu putea alege din destui, cei aleşi nu au fost, din nefericire, mulţi.

Cerceta serios şi profund ceea ce alte creiere şi suflete strălucite au lăsat în urmă. Avea cultul preciziei citatului, scos dintr-un context foarte bine cunoscut de el. Stilul lui strălucea, dar puţini ştiau că era doar vârful unui iceberg uriaş de cunoaştere. Ore, legate în ani de efort pasionat pe litera cărţilor iubite. Era un cavaler neînduplecat al formaţiei culturale pe mari valori umaniste, asimilate cu efort şi cu bucurie, ca soluţie unicăa de viaţă interioară. Viaţa era deja trăită de mulţi oameni mari, care lăsaseră mesajul lor. El trebuia să-l înţeleagă, să-l urmeze şi să-l transmită mai departe, pe scurt, să anunţe că acolo, în clasici, este Adevărul. Care trebuie căutat şi regăsit. Părea ciudat şi de neînţeles chiar pentru cei dragi, dar credea că la Adevăr se ajunge stând acasă, la birou, între cărţi şi muzică şi era intransigent privind plimbările, scurte sau lungi.

Nu agrea echivocul şi valoarea incertă. Nu avea timp. Gândirea, simţirea şi etica lui erau definitiv formate pe tiparele lui Shakespeare, Beethoven, Eminescu, Socrate, Mozart, La Fontaine, Moliére, Racine, Homer, Wagner şi Bruckner

Sub un discurs adesea uşor, spumos, plăcut şi ludic, logica lui era implacabilăa. Vorbea uneori echivoc, în sarade şi citate. O atenţie trează şi deschisă a ascultătorului urmărea, sub spuma înşelătoare a discursului, firul rece al înlănţuirii silogismelor.

Ştia enorm, avea totdeauna dreptate.

Din nefericire, chiar unii din cei pe care îi considera apropiaţi nu i-au auzit mesajul. Au procedat după alte criterii şi tipare, în viaţă, cariere sau responsabilităţi, ignorând forţa şi strălucirea minţii care îi sfătuia. Au greşit. Evoluţia lucrurilor a arătat-o, mai devreme sau mai târziu.

Sub o atitudine amicală, lejeră şi interesată de circumstanţial, era, paradoxal, el însuşi, foarte discret şi rezervat.

A fost un ins de o mare sensibilitate şi de o orgolioasă discreţie. Ştia că are dreptate şi ştia că nu este ascultat. Asta l-a făcut să se retragă încet-încet, orgolios şi demn, în cea mai nemeritată izolare, dar nu şi în uitare - va trăi cel puţin atâta vreme cât va exista pe pământ urma unuia din acei oameni puţini, care poartă în suflet şi spirit marca nobilă de "elev al lui Petrovanu".

Dr. Cristina Burcoveanu

INSTRUCŢIUNI PENTRU AUTORI

Manuscrisele vor fi trimise atât imprimate (vezi în continuare) cât şi ca attachement Word pe adresa : *rev_med_chir@yahoo.com*

Comunicarea autorilor cu redactorii se va efectua, de preferat, prin poştă electronică. Toate manuscrisele vor fi supuse evaluării - *peer-review*. Autorii vor răspunde în termen de două săptămâni la obiecţiile specialiştilor evaluatori. Absenţa răspunsului sau un răspuns nesatisfăcător atrage, de la sine, respingerea de la publicare a manuscrisului. Rapiditatea publicării articolelor depinde de calitatea ştiinţifică a acestora.

Revista publică lucrări originale (de cercetare clinică şi experimentală), referate generale (actualităţi), cazuri clinice, editoriale, note clinice şi experimentale, recenzii, informări asupra unor reuniuni ştiinţifice etc. în domeniul medicinii şi în domeniile conexe.

Materialele nu vor depăşi : lucrări originale (6 pagini) ; referate generale (8 pagini) ; cazuri clinice (4 pagini) ; editoriale, note (3 pagini) ; recenzii etc. (o pagină).

Nu sunt acceptate materiale publicate sau în curs de publicare în alte reviste, cu excepţia lucrărilor publicate în rezumat. Lucrările originale trebuie să includă, acolo unde este cazul, o prelucrare statistică adecvată. Manuscrisele, în dublu exemplar, tipărite pe foi A4, pe o singură faţă cu lăţimea paginii de 13,5 cm, vor fi depuse la Redacţia Revistei Medico-Chirurgicale. Revista foloseşte ortografia cu *â* şi *sunt*. Textul va fi scris cu fonturi Times New Roman 12 pts. Numerotarea paginilor se face în partea din dreapta jos. Paginile vor fi capsate în partea din stânga sus.

Revista îşi rezervă dreptul unor modificări impuse de tehnoredactare şi aranjare în pagină.

Manuscrisele respinse, ca urmare a deficienţelor de conţinut, nu se returnează.

Pentru articolele originale conţinutul trebuie structurat astfel : INTRODUCERE, MATERIAL ŞI METODĂ, REZULTATE, DISCUŢII, CONCLUZII, BIBLIOGRAFIE.

Textul trebuie să fie clar şi concis. Abrevierile nu trebuie utilizate excesiv şi trebuie explicate la prima apariţie în text.

Titlul şi autorii

Titlul se va scrie cu litere de rând, bold şi centrat pe lăţimea paginii de scriere. El trebuie să fie cât mai scurt şi elocvent pentru conţinutul manuscrisului. Numele autorilor vor fi scrise cu litere de rând, bold, centrate ; prenumele, precedând numele, pentru autori prescurtat, pentru autoare întreg. Întrucât rezumatele în limba engleză au o circulaţie internaţională, redactarea lor trebuie să fie conform normelor internaţionale. Autorii sunt rugaţi să ia în consideraţie recomandările de mai jos :

Rezumatul

Rezumatul va fi precedat de titlul articolului, tradus în limba engleză, scris cu majuscule urmat de cuvântul (Abstract), conform următorului model :

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS IN COLAGEN DISEASES (Abstract) : Colagen disease are ... (urmează textul scris în continuare, fără aliniate).

Va conţine	Recomandări speciale
* Obiectivele clare ale studiului	* Extrageţi elementele principale din fiecare etapă a studiului pentru a fi expuse cât mai concentrat
* Descrierea metodelor şi loturilor utilizate (concis şi clar)	În rezumat NU vor fi incluse : * tabele, figuri sau note bibliografice * informaţii care nu sunt prezentate în studiu * mai mult de 150 de cuvinte
* Rezultatele obţinute (cele mai importante, exprimate, dacă este posibil, numeric şi evaluate statistic)	
* Concluziile cele mai importante şi semnificaţia lor ştiinţifică	

La sfârşitul rezumatului în limba engleză se vor menţiona obligatoriu, cu majuscule, cuvintele-cheie (3 până la 5), de preferinţă cele menţionate în INDEX MEDICUS şi MEDLINE.

Subtitlurile din cuprinsul articolului trebuie scrise cu capitale, caractere 12 pts, bold, necentrate.

Figurile, numerotate cu cifre arabe, (ex. fig. 2) vor avea o lăţime de 6,5 cm (pentru a se încadra pe o coloană) sau de 13,5 cm (pentru a se încadra pe ambele coloane) şi vor fi menţionate în text în paranteză cu caractere drepte (fig. 1). Figurile trebuie să îndeplinească următoarele condiţii :

- fotografii cu contrast bun, alb-negru, conform dimensiunilor deja precizate ;
- fotografii scanate la o rezoluţie de 300 dpi şi prelucrate ulterior pe calculator, fişier original (*.TIFF, *.JPG) ;
- imagini (desene, grafice) realizate pe calculator, menţionate în text, fişier original (*.XLS, *.CDR).

Titlul şi legenda figurilor vor fi scrise conform modelului :

Fig. 2. Rezultatele clonării moleculare

Tabelele, numerotate cu cifre romane, menţionate în text în paranteze (tab. III), vor fi inserate în text şi vor avea o lăţime de 6,5 cm sau de 13,5 cm, fără să depăşească lăţimea unei pagini.

Titlul tabelului va fi tipărit deasupra tabelului conform modelului ;

TABELUL III

Date analitice comparative

Tabelele şi figurile trebuie inserate echilibrat în text. Fiecare figură sau tabel trebuie să fie însoţite de titlu şi legendă.

Bibliografia

Rugăm autorii să respecte cu rigoare instrucţiunile de mai jos. Cu regret, constatăm că, într-un număr semnificativ de articole, bibliografia nu este menţionată conform regulilor elaborate de International Committee of Medical Journal Editors. Respectarea acestor reguli este obligatorie deoarece articolele publicate în Revista Medico-Chirurgicală sunt introduse, împreună cu referinţele bibliografice în sistemele de indexare internaţională. Pe de altă parte, redactorii revistei nu pot corecta referinţe scrise greşit, pentru care este necesar accesul la sursele primare (reviste, cărţi).

Referinţele bibliografice trebuie numerotate cu cifre arabe *în ordinea apariţiei în text (deci, nu în ordine alfabetică).* Bibliografia va fi plasată la sfârşitul articolului şi va cuprinde numai referinţele citate în text (prin menţionarea în paranteză a numărului referinţei).

Abrevierea titlurilor revistelor se va face conform celei utilizate în INDEX MEDICUS.

Dacă un articol are maximum 6 autori vor fi transcrise toate numele. În cazul în care sunt 7 sau mai mulţi autori, se vor menţiona doar numele primilor 3 autori la care se adaugă abrevierea et al.

Sunt acceptate următoarele forme de scriere a bibliografiei :

Articole din reviste :

Amura SG. Neurotransmitter transportor : recent progress. *Ann Rev Neurosci* 1993 ; 16 : 73-93.

Tonis PJ, von Sandick JW, Nieweg OE et al. The hidden sentinel node in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 2002 ; 29 : 305-311.

Cărţi :

Titlul unei cărţi :

Ashcroft FM. *Ion channels and disease*. San Diego, London : Academic Press, 2000.

Capitol dintr-o carte :

Pandiom MR, Fischer DA. Immunoradiometric assays. In : Scabes CG editor. *Handbook of Endocrine Research Techniques*. New York, London : Academic Press, 1993, 26-52.

Nu se acceptă bibliografie la autor.

Articolele vor fi trimise şi în format electronic pe dischetă sau CD-Rom, menţionând procesorul de text folosit (de preferinţă Word 6.0), dar nu se va renunţa la trimiterea materialului listat.

Autorii sunt rugaţi să menţioneze adresa de contact (e-mail şi telefon).

Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa" Iaşi